

MECHANISMS OF CHANGES
IN DYNAMICAL COMPLEXITY
OF PHYSIOLOGICAL SIGNAL
PATTERNS

O. E. Dick
A. D. Nozdrachev

Reviewers:

D. P. Dvoretzky (Dr. Sci. in Medicine, the Corresponding Member of RAS, Institute of Physiology named after I. P. Pavlov, RAS);

S. V. Medvedev (Dr. Sci. in Biology, Prof., the Academician of RAS, Institute of the Human Brain named after N. P. Bekhterev, RAS).

This book was recommended for publication by the Scientific Commission in Biological Sciences of St. Petersburg State University

O. E. Dick, A. D. Nozdrachev

Mechanisms of changes in dynamical complexity of physiological signal patterns

This research was carried out with the financial support of the Fundamental Research Science Program in State Academies for 2013–2020 (GP-14, section 64).

© Saint-Petersburg State University, 2019

ISBN 978-5-288-05932-2

<https://doi.org/10.21638/11701/9785288059322>

The monograph is a continuation of the development of the concept of reducing the dynamic complexity of physiological rhythms in the event of a pathological condition. The results presented in the monograph represent new evidence of the change in this complexity in various disorders of the functional state of the central nervous system, and give an understanding that only a complex application of a combination of nonlinear dynamics and wavelet analysis methods to the analysis of physiological signals allows, firstly, to identify statistically significant differences in the structure of the patterns of the studied signals for a healthy person and a person with functional disorders, and, secondly, to determine the biophysical mechanisms of changes in the dynamic complexity of these patterns when the functional state changes.

The biophysical mechanisms underlying the change in the dynamic complexity of patterns of electrical activity of the brain and involuntary hand oscillations in the event of pathological conditions associated with anxiety-phobic disorders, vascular disorders, epileptic injuries, motor dysfunctions, and neuropathic pain are considered. It is shown that in the case of multifractal signals, these mechanisms are associated with a change in the degree of correlation of patterns due to the occurrence of fluctuations in sequential signal values, and in the case of non-fractal signals, with the occurrence of bifurcations leading to a change in oscillation modes.

The possibility of using wavelet, multifractal and recurrent characteristics of EEG patterns and involuntary hand oscillations is demonstrated to assess the effectiveness of psychotherapeutic treatment in pain syndrome in patients with anxiety-phobic disorders, to find the degree of deviation of a person's motor function from the norm and to reliably distinguish between parkinsonian and essential tremors. The mechanisms of structural rearrangements in the patterns of tremor arising during the performance of a motor task are revealed, and an explanation is obtained for the decrease in this complexity with an increase in the degree of deviation of a person's motor function from the norm. The molecular mechanism underlying the change in the dynamic complexity of the patterns of impulse activity of sensory neurons in the event of an antinociceptive response has been identified.

The monograph is addressed to both biophysicists, neurophysiologists, and clinical practitioners, since the research results presented in it allow assessing the degree of disorders of the functional state of the nervous system and represent new approaches to the diagnosis of these conditions. The monograph includes a detailed description of modern methods for analyzing the dynamics of non-stationary physiological signals and can be used by graduate students and researchers specializing in the study of the structure of dynamic changes in complex signals generated by physical, chemical, biological or economic systems.

Keywords: physiological signal patterns, multifractality, EEG, anxiety-phobic disorders, vascular disorders, epileptic injuries, parkinsonian and essential tremor, wavelet transform, intermittent photic stimulation, recurrence, dynamical complexity, bifurcation analysis, bursting activity, nociceptive neuron model.

Contents

Introduction	7
Chapter 1. Research methods	10
1.1. Wavelet analysis of physiological signals	13
1.2. Discrete wavelet transform of a signal	13
1.3. Integral estimate of spectral density of the signal energy.....	15
1.4. Continuous wavelet transform of a signal and energy estimation	16
1.5. Comparison of wavelet transform of a signal with fast Fourier transform and short-time Fourier transform.....	19
1.6. Cross-wavelet spectra and estimation of wavelet coherence of two signals	20
1.7. Fractal analysis of physiological signals	21
1.8. Estimation of the multifractality degree of physiological signals	23
1.9. Recurrence quantification analysis	27
1.10. Joint recurrence analysis	30
1.11. Localization of unstable periodic orbits	30
1.12. Construction of phase portraits of physiological signals	31
1.13. Bifurcation analysis.....	32
Chapter 2. Mechanisms of changes in dynamic complexity of EEG patterns in epileptic brain injury	36
2.1. Nonlinear dynamics of human EEG patterns with epileptic brain damage.....	
2.2. Wavelet spectra of human EEG patterns with epileptic brain injury	37
2.3. Multifractal characteristics of human EEG patterns with epileptic brain injury	41
2.4. Analysis of the possibility of automatic detection of epileptic discharges based on wavelet and multifractal characteristics of EEG patterns	44
Chapter 3. Mechanisms of changes in dynamic complexity of EEG patterns underlying correction of psychogenic pain in anxiety-phobic states	50
3.1. Nonlinear dynamics of human EEG patterns in violation of the functional state of the brain, associated with anxiety-phobic disorders .	50
3.2. Fourier spectra of human EEG patterns with anxiety-phobic disorders.	51
3.3. Wavelet spectra of human EEG patterns with anxiety-phobic disorders	53

3.4. Multifractal characteristics of EEG patterns with anxiety-phobic disorders	56
3.5. Analysis of the possibility of correcting anxiety-phobic disorders based on wavelet and multifractal characteristics of EEG patterns	61
Chapter 4. Analysis of the ability of the brain to assimilate the rhythm set frequency for vascular pathology varying degrees of severity	63
4.1. Nonlinear dynamics of human EEG patterns in violation of the functional state of the brain, associated with vascular pathology of the brain	63
4.2. Analysis of background patterns of human EEG with vascular pathology of the brain	64
4.3. Nonlinear dynamics of reactive EEG patterns: wavelet analysis	68
4.4. Assessment of the coefficient of assimilation of the rhythm of a given frequency	76
4.5. Estimation of the rise time of the wavelet spectrum energy during rhythmic photostimulation	78
4.6. Evaluation of the coefficient of maintaining the rhythm of a given frequency	78
4.7. Analyzing the brain's ability to reproduce light stimulus for vascular pathology varying degrees of severity	81
4.8. Comparison of wavelet transform of reactive EEG patterns with fast and short-time Fourier transform	83
Chapter 5. Mechanisms of changes in dynamic complexity of EEG patterns in case of heart rhythm disturbances	86
5.1. Nonlinear dynamics of human EEG patterns in case of heart rhythm disturbance	86
5.2. Evaluation of cross-wavelet spectra of a light signal and reactive EEG pattern in atrial fibrillation of paroxysmal and permanent type	87
5.3. Wavelet analysis of reactive EEG patterns with atrial fibrillation of paroxysmal and constant types	89
5.4. Evaluation of the rhythm assimilation reaction in EEG patterns in patients with atrial fibrillation based on analysis of recurrence plots.....	92
5.5. Assessment of differences in the functional state of the central nervous system in patients with cardiac arrhythmias in the form of atrial fibrillation, paroxysmal and permanent types	93
Chapter 6. Mechanisms of changes in dynamic complexity of involuntary oscillations of the human hand with movement disorders	99
6.1. Nonlinear dynamics of involuntary hand oscillations with movement disorders	99

6.2. Energy characteristics of involuntary oscillations of the human hand ...	101
6.3. Evaluation of the effectiveness of drug exposure on human motor activity based on studying the wavelet properties of tremor	104
6.4. Multifractal characteristics of involuntary oscillations of the human hand	109
6.5. Evaluation of the effectiveness of drug exposure on human motor activity based on multifractal properties of tremor	112
6.6. Comparative analysis of wavelet and multifractal characteristics of patients' tremors with Parkinson's disease and patients with the syndrome of essential tremor	115
6.7. Reducing dynamic complexity with movement disorders	120
6.8. Portraits of phase trajectories of involuntary oscillations of human hands	121
6.9. Recurrence plots of involuntary oscillations of human hands	123
6.10. Comparative characteristics of recurrence plots for parkinsonian and essential tremor	127
6.11. Localization of unstable periodic orbits of involuntary oscillations of the human hand	129
Chapter 7. Mechanisms of antinoceptive response of a sensory neuron	132
7.1. Nonlinear dynamics of patterns of impulse activity of nociceptors in the perception of a pain signal	132
7.2. Model of the membrane of a nociceptive neuron	135
7.3. Partitioning the model parameter space on the regions of qualitatively different solutions	140
7.4. Determining the relationship between model parameter values of a nociceptive neuron and the type of solution	142
7.5. Determination of mechanisms of bursting activity in the membrane model of a nociceptive neuron	147
7.6. Determination of the influence of comenic acid on parameters of the membrane model of a nociceptive neuron	154
7.7. Determination of the influence of parameters of the activation of the sodium channel for rhythmic activity of the membrane of a nociceptive neuron	156
7.8. Determining the effect of parameter modification of the sodium channel on the bursting activity of the nociceptive neuron	157
7.9. Determination of the effect of conductivity of slow sodium channels on the impulse activity of the nociceptive neuron.....	158
7.10. Comparison of the impulse activity of the model of a nociceptive neuron before and after its modification in conditions of blocking potassium current	160

7.11. Bifurcation analysis of regime changes of impulse activity of the model of a nociceptive neuron when the stimulating current .changes	165
7.12. Determination of the mechanism of occurrence of burst activity in the nociceptive neuron model in conditions of blocking potassium current	167
7.13. The transition from rhythmic activity to bursting includes solutions like “duck” (torus canards)	170
7.14. Determining the relationship between parameter changes of the nociceptive neuron model and suppression of burst activity	173
Conclusion..	176
References.....	178

Advanced Contents

Chapter 1 Research methods

<https://doi.org/10.21638/11701/9785288059322.02>

The first chapter presents methods for analyzing nonstationary physiological signals. Among them are 1) the method of continuous wavelet analysis, which allows obtaining the local and integral distribution of the energy of the wavelet spectrum of the signal over frequencies in a certain time interval, as well as providing information on the cross-wavelet spectrum and wavelet coherence of two signals; 2) methods for assessing the multifractality of a signal by searching for the maxima of the wavelet transform modulus maxima and by analyzing fluctuations relative to the trend; 3) the method of recurrent analysis, which allows to identify the quantitative parameters of the evolution of the signal in time, 4) the method of bifurcation analysis, which allows finding the values of the system parameters at which a qualitative change in the solution of the system occurs, for example, a change in the mode of impulse activity of a neuron.

Keywords: nonlinear dynamics, multifractality, recurrence, wavelet transform, bifurcations.

Chapter 2 Mechanisms of changes in dynamic complexity of EEG patterns in epileptic brain injury

<https://doi.org/10.21638/11701/9785288059322.03>

The second chapter is devoted to elucidating the mechanisms underlying the changes in the dynamic complexity of EEG patterns in disorders of the functional state of the brain associated with epileptic injuries, and modeling the possibility of automatic detection of epileptic discharges based on a comparative study of changes in wavelet spectra and the degree of multifractality of EEG patterns in patients with partial symptomatic epilepsy before, during and after epileptic discharges, as well as when opening the eyes and during hyperventilation during periods of absence of epileptic discharges. Comparative analysis of changes in wavelet spectra and in degree of multifractality of EEG patterns in patients with partial symptomatic epilepsy before, during and after epileptic discharges, as well as during covering the eyes and with hyperventilation during periods of absence of epileptic discharges, proved that changes in the values of multifractal parameters and the maximum of the global energy of the EEG wavelet spectrum can be used to automatically distinguish between periods before, during and after an epileptic discharge. Using multifractal analysis, it was found that the mechanism of changes in the dynamic complexity of EEG patterns during the occurrence of epileptic discharges is based on an increase in the contribution of weak fluctuations of successive EEG values, leading to an increase in their correlation and a significant increase in the energy of the wavelet spectrum and the degree of multifractality of the pattern in the preictal period.

Keywords: multifractality degree, EEG, epileptic discharges, ictal period.

Chapter 3 Mechanisms of changes in dynamic complexity of EEG patterns underlying correction of psychogenic pain in anxiety-phobic states

<https://doi.org/10.21638/11701/9785288059322.04>

The third chapter explains the mechanisms for correcting anxiety-phobic states. For this, the changes occurring in the EEG patterns during the presentation of a painful stimulus and in the

process of eliminating the pain sensation using the psychorelaxation technique in healthy individuals are considered; and these changes are compared with changes in EEG patterns during patients' feelings of psychogenic pain and during its removal using psycho-relaxation techniques. It has been shown that the mechanisms underlying the correction of psychogenic pain in anxiety-phobic states are associated with changes in the dynamics of successive EEG values and the degree of their multifractality. With successful correction in the process of psychorelaxation in persons with anxiety-phobic disorders, there is a transition to the values of multifractal parameters characteristic for healthy people.

Keywords: multifractality degree, anxiety-phobic states, psychogenic pain.

Chapter 4 Analysis of the ability of the brain to assimilate the rhythm set frequency for vascular pathology varying degrees of severity

<https://doi.org/10.21638/11701/9785288059322.05>

The fourth chapter is devoted to the analysis of changes occurring in reactive EEG patterns in disorders of the functional state of the central nervous system associated with vascular pathology of the brain. The coefficients of photic driving and holding and the energy increase times gained in EEG patterns of patients with dyscirculatory encephalopathy differ significantly from the parameters determined for the healthy subjects. When studying the changes occurring in reactive EEG patterns under the influence of rhythmic photostimulation, it was shown that various disorders of the functional state of the nervous system arising in vascular pathology of the brain of varying severity (initial manifestations in the form of vegetative vascular dystonia, more pronounced manifestations as a result of hypertension and vertebrobasilar insufficiency), manifest themselves as features of the brain to respond in a certain way to a given rhythm. It was shown that a healthy person is characterized by the absence of a reaction to assimilate an external rhythm or an insignificance of this reaction, associated with the absence of an increase in the energy of the wavelet spectrum near the frequency of photostimulation, which reflects the predominance of internal synchronization of the neural structures of a healthy brain. With an increase in the instability of neurodynamic processes, leading to the involvement of a larger number of neural ensembles in the pathological process, the destruction of internal synchronization occurs, which explains the increase in the quantitative indicators of the rhythm assimilation reaction in persons with essential hypertension and with vertebral-basilar insufficiency.

Keywords: rhythmic photostimulation, hypertension, vertebrobasilar insufficiency, vascular dystonia.

Chapter 5 Mechanisms of changes in dynamic complexity of EEG patterns in case of heart rhythm disturbances

<https://doi.org/10.21638/11701/9785288059322.06>

The fifth chapter describes the wavelet and recurrence analysis of changes occurring in reactive EEG patterns in disorders of the functional state of the central nervous system associated with cardiac arrhythmias of varying severity. It has been shown that individuals with paroxysmal atrial fibrillation are characterized by a significant assimilation of the rhythm of the frequencies of both the alpha and theta ranges, which may be associated with the development of instability of neurodynamic processes as a result of the appearance of a pathological focus of excitation in the central

nervous system. In contrast to this, the weak photic driving reaction of the frequencies of the alpha range observed in persons with a constant form of atrial fibrillation and the pronounced reaction of the frequencies of the theta range may indicate the predominance of inhibition processes in the nervous system of these patients due to chronic hypoxia of the brain.

Keywords: atrial fibrillation, paroxysmal and constant forms, photic driving reaction.

Chapter 6 Mechanisms of changes in dynamic complexity of involuntary oscillations of the human hand with movement disorders

<https://doi.org/10.21638/11701/9785288059322.07>

The sixth chapter examines the mechanisms of changes in the dynamic complexity of hand tremor with an increase in the degree of motor disorders. For this, multifractal and wavelet properties of involuntary oscillations that arise during the performance of certain motor tasks by a healthy person and a person with varying degrees of motor pathology are investigated. It was shown that clinical manifestations of pathological tremor correlate, firstly, with a significant increase in the global energy of the wavelet spectrum and, secondly, with a decrease in the width of the singularity spectrum. At the same time, an improvement in the functional state (a decrease in the amplitude of a pathological tremor) corresponds to a decrease in long-term correlations and an increase in the randomness of up-down patterns, which corresponds to a partial shift of the singularity spectrum into the range of values typical for a tremor of the hand of a healthy person. The mechanism for reducing the dynamic complexity of patterns of involuntary oscillations of the human hand with an increase in the degree of motor disorders is based on a decrease in the contribution of strong fluctuations, accompanied by the appearance of long-term correlations of sequential values of tremor. The considered features in changes in tremor patterns make it possible to quantify the degree of movement disorders and can be used to facilitate the differential diagnosis of the parkinsonian and essential tremor in complex clinical cases.

Keywords: multifractality degree, singularity spectrum, parkinsonian and essential tremor.

Chapter 7 Mechanisms of antinociceptive response of a sensory neuron

<https://doi.org/10.21638/11701/9785288059322.08>

The seventh chapter is devoted to the determination of the mechanisms of changes in the dynamic complexity of the patterns of impulse activity of nociceptors. As a result of the study of the mechanisms of changes in the dynamic complexity of the patterns of impulse activity of nociceptive neurons when the antinociceptive response occurs, it was found that the change in this complexity is based on rearrangements in the temporal organization of patterns due to bifurcations of stationary states and limit cycles, leading to the appearance of two types of burst activity. The mechanism of correction of the damaging pain effect is based on the molecular mechanism of suppression of this activity associated with the modification of the activation gating structure of slow sodium $\text{Na}_v1.8$ channels under the action of comenic acid, a drug substance of the non-opioid analgesic “Anoceptin”. The methodology for analyzing the considered molecular mechanism can be used in the search for new pharmacological targets for further research related to the development of innovative pharmacological strategies in the correction of pathological conditions.

Keywords: nonlinear dynamics, bifurcations, nociceptors, bursting, slow sodium $\text{Na}_v1.8$ channels.

Foreword

<https://doi.org/10.21638/11701/9785288059322.01>

It is known that any physiological system is capable of adapting to constantly changing environmental conditions, due to which its physiological parameters are characterized by significant variability. The signals generated by physiological systems have the properties of nonlinearity and non-stationarity. This means that small changes in system parameters can cause significant changes in the system responses, i.e. signals, and the signal structure changes significantly over time. The dynamic complexity of signal patterns indicates the presence of structural rearrangements reflecting their nonstationarity. The question naturally arises: due to what biophysical mechanisms there are changes in the pattern structure in case of violations of the functional state of the system?

The monograph is devoted to the study of the dynamic complexity of the temporal organization of physiological signal patterns reflecting the variability and nonstationarity of the temporal dynamics of physiological processes. It is believed that this complexity is based on the diversity of the control processes of functional nerve connections, and the pathology of the control process is associated with the loss of the dynamic complexity of patterns, the emergence of a dominant pattern or even a dominant frequency, leading to the inability of the physiological system to respond to unpredictable stimuli in a varied and adequate manner.

The concept of reducing the dynamic complexity of physiological rhythms in the event of a pathological condition first appeared in the works of American physicists, who showed that some fundamental parameters of physiological rhythms, for example, the degree of multifractality of heart rhythm intervals in a healthy person is statistically stable, and aging or a disease associated with heart rhythm disturbances, leads to the loss of this multifractality.

The results presented in this monograph are a continuation of the development of this concept. These results reveal the mechanisms of changes in this complexity and provide new evidence of changes in this complexity in various disorders of the functional state of the central nervous system associated with anxiety-phobic disorders, vascular disorders, epileptic injuries, motor dysfunctions, and neuropathic pain.

For the first time, the possibility of using wavelet, multifractal and recurrent characteristics of EEG patterns and involuntary hand oscillations was shown to assess the effectiveness of psychotherapeutic treatment in pain syndrome in patients with anxiety-phobic disorders, to find the degree of deviation of a person's motor function from the norm and to reliably distinguish between parkinsonian and essential tremors. For the first time, the mechanisms of structural rearrangements in the patterns of tremor arising during the performance of a motor task were identified, and an explanation was obtained for the decrease in this complexity with an increase in the degree of deviation of a person's motor function from the norm. For the first time, the molecular mechanism underlying the change in the dynamic complexity of the patterns of impulse activity of sensory neurons in the event of an antinociceptive response has been determined.

The monograph contains 7 chapters. The first chapter discusses the main methods of analysis of non-stationary physiological signals. The second chapter is devoted to elucidating the mechanisms underlying the changes in the dynamic complexity of EEG patterns in disorders of the functional state of the brain associated with epileptic injuries, and modeling the possibility of automatic detection of epileptic discharges based on wavelet and multifractal characteristics of EEG patterns in a patient with symptomatic partial epilepsy. The third chapter explains the mechanisms for correcting

anxiety-phobic states. For this, the changes occurring in the EEG patterns during the presentation of a painful stimulus and in the process of eliminating the pain sensation using the psychorelaxation technique in healthy individuals are considered; these changes are compared with changes in EEG patterns during psychorelaxation in patients with anxiety-phobic disorders. The fourth and fifth chapters are devoted to the analysis of changes occurring in reactive EEG patterns in disorders of the functional state of the central nervous system associated with vascular pathology of the brain and cardiac arrhythmias of varying severity. The sixth chapter examines the mechanisms of changes in the dynamic complexity of hand tremor with an increase in the degree of motor disorders. The seventh chapter is devoted to the determination of the mechanisms of changes in the dynamic complexity of the patterns of impulse activity of nociceptors when the antinociceptive response occurs.

The monograph is addressed to specialists in the field of studying the structure of dynamic changes in both the bioelectrical activity of the brain and the activity of individual neurons during the development of various kinds of pathological conditions.

The results presented in the monograph can be used in clinical practice to solve a number of clinical tasks, such as automatic detection of epileptic discharges in patients with partial epilepsy, assessment of the effectiveness of psychotherapeutic influence and the degree of psychoemotional excitability, the degree of deviation of a person's motor function from the norm and a reliable distinction between parkinsonian and essential tremor.

This study was supported by the Program of Fundamental Scientific Research of State Academies for 2013–2020 (GP-14, Section 64). The authors are deeply grateful to the staff of the I.P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, whose joint scientific results were used to one degree or another in writing the book. Among them, we would like to highlight B.V. Krylov and V.B. Plakhova, the senior researchers of Laboratory for physiology of excitable membranes for useful discussions and their help with data recordings for experimental families of currents via the Na V 1.8 channels and I.A. Svyatogor, the senior researcher of Laboratory for interception for her help with EEG data recordings. We are grateful to the management of St. Petersburg State University for interest in this book and support for its publication.

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

О. Е. Дик, А. Д. Ноздрачев

МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЯ
ДИНАМИЧЕСКОЙ
СЛОЖНОСТИ ПАТТЕРНОВ
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ
СИГНАЛОВ



ИЗДАТЕЛЬСТВО САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

УДК 612
ББК 28.707.2
Д45

Рецензенты: д-р мед. наук, чл.-корр. РАН *Д. П. Дворецкий*
(Ин-т физиологии им. И. П. Павлова РАН);
д-р биол. наук, проф., акад. РАН, гл. науч. сотр. *С. В. Медведев*
(Ин-т мозга человека им. Н. П. Бехтеревой РАН)

*Рекомендовано к публикации научной комиссией
в области биологических наук
Санкт-Петербургского государственного университета*

Дик О. Е., Ноздрачев А. Д.

Д45 Механизмы изменения динамической сложности паттернов физиологических сигналов / О. Е. Дик, А. Д. Ноздрачев. — СПб.: Изд-во С.-Петербург. ун-та, 2019. — 200 с.
ISBN 978-5-288-05932-2

В монографии рассмотрены биофизические механизмы, лежащие в основе изменения динамической сложности паттернов электрической активности мозга и произвольных колебаний руки при возникновении патологических состояний, связанных с тревожно-фобическими расстройствами, сосудистыми нарушениями, эпилептическими повреждениями, двигательными дисфункциями и нейропатической болью. Сформулирована новая научная концепция, состоящая в том, что использование совокупности методов нелинейной динамики к анализу структурных перестроек, происходящих в паттернах физиологических ритмов, позволяет выявлять механизмы, лежащие в основе модуляции динамической сложности этих ритмов при возникновении патологического состояния. Представленные в нем результаты исследований позволяют оценить степень нарушений функционального состояния нервной системы и представляют собой новые подходы к диагностике этих состояний.

Издание адресовано как биофизикам, нейрофизиологам, так и клиницистам-практикам.

УДК 612
ББК 28.707.2

Исследование выполнено при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 гг. (ГП-14, раздел 64).

ISBN 978-5-288-05932-2

© Санкт-Петербургский
государственный университет, 2019
© О. Е. Дик, А. Д. Ноздрачев, 2019

Оглавление

Введение.....	7
Глава 1. Методы исследования.....	10
1.1. Вейвлет-анализ физиологических сигналов.....	13
1.2. Дискретное вейвлет-преобразование сигнала	13
1.3. Интегральная оценка спектральной плотности энергии сигнала.....	15
1.4. Непрерывное вейвлет-преобразование сигнала и оценивание энергии сигнала.....	16
1.5. Сравнение вейвлетного преобразования сигнала с быстрым преобразованием Фурье и оконным преобразованием Фурье	19
1.6. Кросс-вейвлетные спектры и оценивание вейвлет-когерентности двух сигналов	20
1.7. Фрактальный анализ физиологических сигналов.....	21
1.8. Оценка степени мультифрактальности физиологических сигналов.....	23
1.9. Метод рекуррентного анализа	27
1.10. Метод совместного рекуррентного анализа	30
1.11. Локализация неустойчивых периодических орбит.....	30
1.12. Построение фазовых портретов физиологических сигналов..	31
1.13. Метод бифуркационного анализа	32
Глава 2. Механизмы изменения динамической сложности паттернов ЭЭГ при эпилептическом повреждении мозга	36
2.1. Нелинейная динамика паттернов ЭЭГ человека при эпилептическом повреждении мозга	36
2.2. Вейвлетные спектры паттернов ЭЭГ человека при эпилептическом повреждении мозга	37
2.3. Мультифрактальные характеристики паттернов ЭЭГ человека при эпилептическом повреждении мозга	41
2.4. Анализ возможности автоматического выявления эпилептических разрядов на основе вейвлетных и мультифрактальных характеристик паттернов ЭЭГ.....	44

Глава 3. Механизмы изменения динамической сложности паттернов ЭЭГ, лежащие в основе коррекции психогенной боли при тревожно-фобических состояниях.....	50
3.1. Нелинейная динамика паттернов ЭЭГ человека при нарушении функционального состояния мозга, связанного с тревожно-фобическими расстройствами.....	50
3.2. Спектры Фурье паттернов ЭЭГ человека при тревожно-фобических расстройствах.....	51
3.3. Вейвлетные спектры паттернов ЭЭГ человека при тревожно-фобических расстройствах.....	53
3.4. Мультифрактальные характеристики паттернов ЭЭГ человека при тревожно-фобических расстройствах.....	56
3.5. Анализ возможности коррекции тревожно-фобических расстройств на основе вейвлетных и мультифрактальных характеристик паттернов ЭЭГ.....	61
 Глава 4. Анализ способности мозга к усвоению ритма заданной частоты при сосудистой патологии разной степени тяжести	 63
4.1. Нелинейная динамика паттернов ЭЭГ человека при нарушении функционального состояния мозга, связанного с сосудистой патологией мозга	63
4.2. Анализ фоновых паттернов ЭЭГ человека с сосудистой патологией мозга	64
4.3. Нелинейная динамика реактивных паттернов ЭЭГ: вейвлет-анализ	68
4.4. Оценка коэффициента усвоения ритма заданной частоты.....	76
4.5. Оценка времени нарастания энергии вейвлетного спектра во время ритмической фотостимуляции	78
4.6. Оценка коэффициента удержания ритма заданной частоты...	78
4.7. Анализ способности мозга к воспроизведению светового стимула при сосудистой патологии разной степени тяжести.....	81
4.8. Сравнение результатов вейвлетного преобразования реактивных паттернов ЭЭГ с результатами быстрого и оконного преобразования Фурье	83
 Глава 5. Механизмы изменения динамической сложности паттернов ЭЭГ при нарушении сердечного ритма.....	 86
5.1. Нелинейная динамика паттернов ЭЭГ человека при нарушении сердечного ритма.....	86

5.2. Оценка кросс-вейвлетных спектров светового сигнала и реактивного паттерна ЭЭГ при фибрилляциях предсердий пароксизмального и постоянного типа	87
5.3. Вейвлетный анализ реактивных паттернов ЭЭГ при фибрилляциях предсердий пароксизмального и постоянного типов.....	89
5.4. Оценка реакции усвоения ритма в паттернах ЭЭГ у пациентов с фибрилляцией предсердий на основании анализа рекуррентных диаграмм.....	92
5.5. Оценка различий в функциональном состоянии ЦНС у пациентов с нарушениями сердечного ритма в виде мерцательной аритмии пароксизмального и постоянного типов	93

Глава 6. Механизмы изменения динамической сложности произвольных колебаний руки человека при двигательных нарушениях	99
6.1. Нелинейная динамика произвольных колебаний руки человека при двигательных нарушениях	99
6.2. Энергетические характеристики произвольных колебаний руки человека	101
6.3. Оценка эффективности лекарственного воздействия на двигательную активность человека на основании изучения вейвлетных свойств тремора	104
6.4. Мультифрактальные характеристики произвольных колебаний руки человека	109
6.5. Оценка эффективности лекарственного воздействия на двигательную активность человека на основании мультифрактальных свойств тремора	112
6.6. Сравнительный анализ вейвлетных и мультифрактальных характеристик тремора пациентов с болезнью Паркинсона и пациентов с синдромом эссенциального тремора	115
6.7. Уменьшение динамической сложности при двигательных нарушениях.....	120
6.8. Портреты фазовых траекторий произвольных колебаний руки человека.....	121
6.9. Рекуррентные диаграммы произвольных колебаний руки человека.....	123
6.10. Сравнительные характеристики рекуррентных диаграмм для паркинсонического и эссенциального тремора	127
6.11. Локализация неустойчивых периодических орбит произвольных колебаний руки человека	129

Глава 7. Механизмы возникновения антиноцептивного ответа сенсорного нейрона.....	132
7.1. Нелинейная динамика паттернов импульсной активности ноцицепторов при восприятии болевого сигнала	132
7.2. Модель мембраны ноцицептивного нейрона.....	135
7.3. Разделение пространства параметров модели на области качественно различных решений.....	140
7.4. Определение связи между значениями параметров модели ноцицептивного нейрона и типом решения	142
7.5. Определение механизмов возникновения пачечной активности в модели мембраны ноцицептивного нейрона	147
7.6. Определение влияния коеновой кислоты на параметры модели мембраны ноцицептивного нейрона	154
7.7. Определение влияния параметров активационной воротной структуры натриевого канала на ритмическую активность мембраны ноцицептивного нейрона.....	156
7.8. Определение влияния модификации параметров активационной воротной структуры натриевого канала на пачечную активность мембраны ноцицептивного нейрона	157
7.9. Определение влияния проводимости медленных натриевых каналов на импульсную активность мембраны ноцицептивного нейрона	158
7.10. Сравнение импульсной активности модели мембраны ноцицептивного нейрона до и после ее модификации в условиях блокирования калиевого тока.....	160
7.11. Бифуркационный анализ смены режимов импульсной активности модели мембраны ноцицептивного нейрона при изменении величины стимулирующего тока	165
7.12. Определение механизма возникновения пачечной активности в модели мембраны ноцицептивного нейрона в условиях блокирования калиевого тока	167
7.13. Переход от ритмической активности к пачечной включает в себя решения типа «утки» (<i>torus canards</i>)	170
7.14. Определение связи между изменением параметров модели мембраны ноцицептивного нейрона и подавлением пачечной активности при возникновении антиноцицептивного ответа в условиях блокирования калиевого тока	173
Закключение.....	176
Литература	178

Введение

Любая физиологическая система способна адаптироваться к постоянно изменяющимся условиям среды, в силу чего ее физиологическим показателям свойственна значительная вариабельность. Значимые для человека ритмы, например ритмы сердца, дыхания, шаговый ритм во время ходьбы, также изменчивы, а связи между причинами этой вариабельности и вызванными ими последствиями существенно нелинейны и, соответственно, малые нерегулярные флуктуации, зависящие от возраста и состояния здоровья, могут вызвать значительные изменения в паттернах ритмов. Это позволяет говорить о том, что физиологические системы проявляют сложную нелинейную динамику.

В настоящей работе рассматривается динамическая сложность временной организации паттернов физиологических сигналов, отражающих вариабельность и нестационарность временной динамики физиологических процессов. В основе этой сложности лежит многообразность процессов управления функциональными нервными связями. Патология процесса управления, как правило, связана с потерей динамической сложности паттернов, возникновением доминантного паттерна или даже доминантной частоты, приводящей к неспособности физиологической системы разнообразно и адекватно отвечать на непредсказуемые стимулы.

Известно, что вариабельность физиологических ритмов обладает свойством фрактальности, т.е. демонстрирует некоторую повторяемость в широком диапазоне временных масштабов. Однако эта повторяемость является не полной, а сохраняется на статистическом уровне, т.е. фрактальность сигнала означает повторяемость после усреднения статистически независимых выборок временного ряда, описывающего определенный колебательный процесс. В основе фрактальности физиологических ритмов лежит фрактальность длительностей открытого состояния ионных каналов и затем — интегральных ионных токов, формирующих ритмическое возбуждение нейронов.

С некоторой повторяемостью в широком диапазоне временных масштабов связано также понятие рекуррентности, которое означает возврат траектории колебательного процесса в окрестность точки, в которой она была ранее, при рассмотрении эволюции сигнала во времени.

Изучение фрактальных и рекуррентных характеристик сигнала помогает выявлять характерные закономерности в паттернах физиологических ритмов здорового человека и определять изменения в динамической сложности паттернов при возникновении различных патологических состояний. Раскрытие механизмов изменений этой сложности является целью данной работы. Для достижения этой цели рассматриваются, во-первых, механизмы, лежащие в основе изменений динамической сложности паттернов электрической активности мозга человека, регистрируемой в виде электроэнцефалограммы (ЭЭГ) при нарушениях функционального состояния мозга, связанных с тревожно-фобическими расстройствами, сосудистыми нарушениями и эпилептическими повреждениями мозга; во-вторых, механизмы изменений динамической сложности произвольных колебаний руки (тремора), возникающих при выполнении человеком определенных двигательных задач, при возрастании степени двигательных нарушений; в-третьих, механизмы, определяющие изменения динамической сложности паттернов импульсной активности ноцицепторов при возникновении антиноцицептивного ответа.

Известно, что электрическая активность мозга относится к колебательным процессам, проявляющим выраженную нестационарность и фрактальную динамику [1–3]. При этом в некоторых работах паттерны ЭЭГ рассматриваются как монофракталы, т. е. описываются одним показателем скейлинга (масштаба) — фрактальной размерностью или экспонентой Херста, определяющей повторяемость статистических характеристик при изменении масштаба. Именно такое описание встречается в работах, анализирующих изменения в ЭЭГ, происходящие при прослушивании классической или рок-музыки [4], или в которых оцениваются различия в ЭЭГ мозга здорового человека и больного эпилепсией [5–7]. В других работах, напротив, показано, что в силу парадоксального сочетания кратковременной декорреляции в паттернах ЭЭГ, вызванных их зашумленностью, и долговременной корреляции, связанной с их фрактальной структурой, паттерны ЭЭГ могут иметь участки с различными локальными свойствами скейлинга, т. е. быть *мультифрактальными*, а степень мультифрактальности будет определяться не одной фрактальной размерностью или экспонентой Херста, а распределением фрактальных размерностей или локальных экспонент Гельдера [8–10]. Мультифрактальность здорового мозга обнаружена в ЭЭГ во время выполнения сложных зрительно-двигательных задач [8, 11], а также во время различных фаз сна [12]. Мультифрактальная динамика электрической активности мозга наблюдается и при его эпилептическом повреждении [13]. Таким образом, в литературе обсуждается как монофрактальность, так и мультифрактальность нелинейной динамики ЭЭГ, а вопрос о мультифрактальных особенностях ЭЭГ и их применимости в нейрофизиологических исследованиях различных состояний мозга остается открытым.

В связи с тем что электрическая активность головного мозга есть отражение сложного взаимодействия корково-подкорковых взаимоотношений,

синхронизирующих и десинхронизирующих процессов, любые изменения в деятельности центральной нервной системы (ЦНС) могут приводить к нарушениям данного взаимодействия. Это, в свою очередь, может вызывать изменение функционального состояния ЦНС.

В настоящей работе приведены доказательства того, что определение вейвлетных, мультифрактальных и рекуррентных характеристик физиологических сигналов позволяет оценивать характерные изменения в динамической сложности паттернов при возникновении различных патологических состояний и выявлять механизмы, лежащие в основе этих изменений. Полученные результаты могут быть использованы в клинической практике для автоматического выявления эпилептических разрядов у больных парциальной эпилепсией, для оценки эффективности психотерапевтического воздействия при болевом синдроме у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами, для оценки степени психоэмоциональной возбудимости пациентов с сосудистыми нарушениями, для оценки степени отклонения двигательной функции человека от нормы и достоверного различения паркинсонического и эссенциального тремора.

В первой главе монографии рассмотрены основные методы анализа нестационарных физиологических сигналов. Вторая глава посвящена выяснению механизмов, лежащих в основе изменений динамической сложности паттернов ЭЭГ при нарушениях функционального состояния мозга, связанных с эпилептическими повреждениями, и моделированию возможности автоматического выявления эпилептических разрядов на основе вейвлетных и мультифрактальных характеристик паттернов ЭЭГ у больного симптоматической парциальной эпилепсией. В третьей главе выясняются механизмы коррекции тревожно-фобических состояний. Для этого рассмотрены изменения, происходящие в паттернах ЭЭГ во время предъявления болевого стимула и в процессе устранения болевого ощущения с помощью методики психорелаксации у здоровых лиц; эти изменения сопоставлены с изменениями, происходящими в паттернах ЭЭГ в процессе психорелаксации у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами. Четвертая и пятая главы посвящены анализу изменений, происходящих в реактивных паттернах ЭЭГ при нарушениях функционального состояния ЦНС, связанных с сосудистой патологией мозга и нарушениях сердечного ритма различной степени выраженности. В шестой главе исследуются механизмы изменений динамической сложности тремора руки при возрастании степени двигательных нарушений. В седьмой главе определяются механизмы изменений динамической сложности паттернов импульсной активности ноцицепторов при возникновении антиноцицептивного ответа.

* * *

Авторы выражают признательность за предоставленные экспериментальные данные врачам-нейрофизиологам И. А. Святогор и И. А. Моховиковой.

Глава 1

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамические изменения в структуре паттернов могут быть исследованы с помощью следующих методов: вейвлетного, мультифрактального, рекуррентного и бифуркационного анализов.

В настоящей работе проанализированы записи ЭЭГ, полученные от 89 здоровых лиц, 61 пациента с тревожно-фобическими расстройствами, 15 пациентов, страдающих парциальной симптоматической эпилепсией, 79 пациентов с сосудистой патологией мозга и 38 — с нарушениями сердечного ритма. ЭЭГ регистрировалась с помощью 21-канального энцефалографа фирмы «Мицар» (Санкт-Петербург, Россия) врачами-нейрофизиологами И.А.Святогор и И.А.Моховиковой на базе городской поликлиники № 45, городской психиатрической больницы № 3 им. И.И.Скворцова-Степанова и клиники военно-морской терапии Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова во время неврологического лечения пациентов. От всех тестируемых было получено информированное согласие. При регистрации ЭЭГ активные электроды располагались по схеме 10×20, в качестве индифферентного использовался усредненный электрод (Av). Безартефактные отрезки записи ЭЭГ оценивались в лобных F3, Fz, F4, затылочных O1, Oz, O2, теменных P3, P4, Pz или височных T3, T4, T5, T6 отведениях в различных состояниях (спокойного бодрствования и при функциональных нагрузках) в зависимости от поставленной в исследовании задачи.

Непроизвольные колебания руки человека были зарегистрированы С.П.Романовым в Институте мозга человека им. Н.П.Бехтеревой РАН во время неврологического лечения пациентов в условиях выполнения предложенной двигательной задачи. От всех тестируемых было получено информированное согласие. Были проанализированы записи, полученные от 55 здоровых тестируемых, 51 больного первичным паркинсонизмом с двусторонними проявлениями тремора и 45 пациентов с синдромом эссенциального тремора.

Двигательная задача заключалась в управлении изометрическим напряжением мышц с возможностью слежения за величиной усилия по смещению меток на экране монитора. Испытуемые сидели за столом перед монитором и нажимали пальцами рук на платформы с тензочувствительными датчиками, которые преобразовывали силу давления каждой руки в электрический сигнал (рис. 1.1).

Жесткость платформ обеспечивала регистрацию усилия в изометрическом режиме, т.е. без видимого смещения пальцев в точке контакта с измерительным элементом. Регистрация изометрического усилия производилась двумя типами тестов: в первом испытуемый удерживал усилие пальцами снизу вверх, а тыльная сторона ладони обеих выпрямленных рук прижималась к основанию платформы; во втором тесте усилие удерживалось сверху вниз пальцами выпрямленных вперед рук. Регистрируемая траектория изометрического усилия содержала медленный тренд и быструю произвольную компоненту (тремор), которую выделяли из полученной траектории с помощью использования вейвлетов (*wavelet denoising method*) [14] или с помощью адаптивного метода удаления тренда (*adaptive detrending method*) [15].

В случае использования вейвлет-преобразования пороговая обработка вейвлет-коэффициентов осуществлялась по принципу Штейна несмещенной оценки риска. При этом использовалась схема мягкой фильтрации, при которой коэффициенты дискретного вейвлет-преобразования $d_{j,k}$ изменялись по формуле:

$$d_{j,k} = \begin{cases} 0 & |d_{j,k}| \leq p \\ \text{sign}(d_{j,k}) \cdot (|d_{j,k}| - p) & |d_{j,k}| > p \end{cases},$$

где p — выбранное значение порога на масштабе j связано с числом N точек оцифровки исходной функции и дисперсией вейвлет-коэффициентов σ на первом масштабе следующим образом [1]:

$$\sigma = \sqrt{2 \sum_k d_{1,k}^2 / N}.$$

Адаптивный метод удаления тренда основан на разделении временного ряда на сегменты длины w с последующей аппроксимацией каждого сегмента полиномом порядка m [15].

Колебательные тренды, выделенные из зарегистрированной траектории изометрического усилия с использованием двух описанных выше алгоритмов, приведены на рис. 1.2. Оставшаяся после выделения медленного тренда быстрая произвольная компонента (тремор) представлена на рис. 1.3.

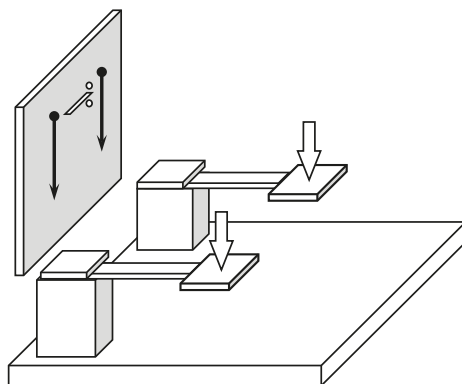


Рис. 1.1. Регистрация изометрического усилия на жесткой платформе с тензочувствительными датчиками, измеряющими прогибание до 0,01 мм на длине до 100 мм

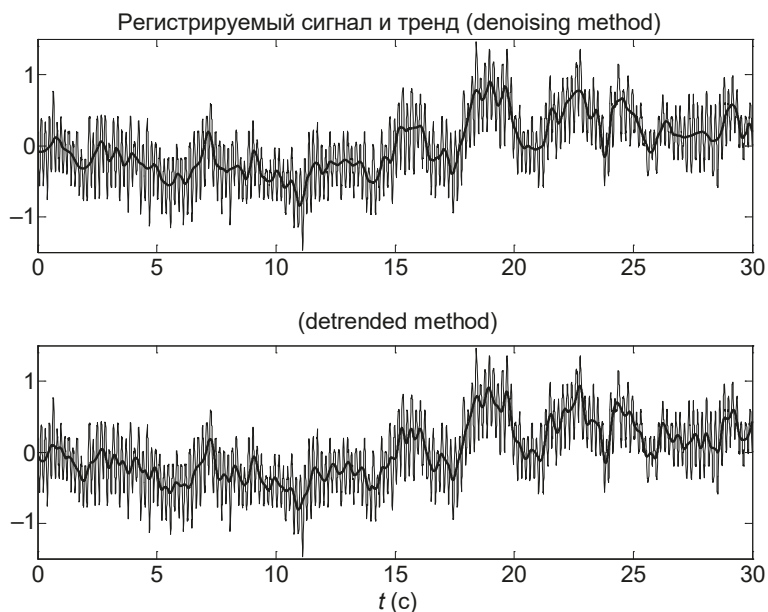


Рис. 1.2. Сравнение эффективности удаления тренда из оригинальной записи данных с помощью адаптивного метода удаления тренда и с использованием вейвлетов (регистрируемая траектория показана тонкой линией, тренд — жирной линией)

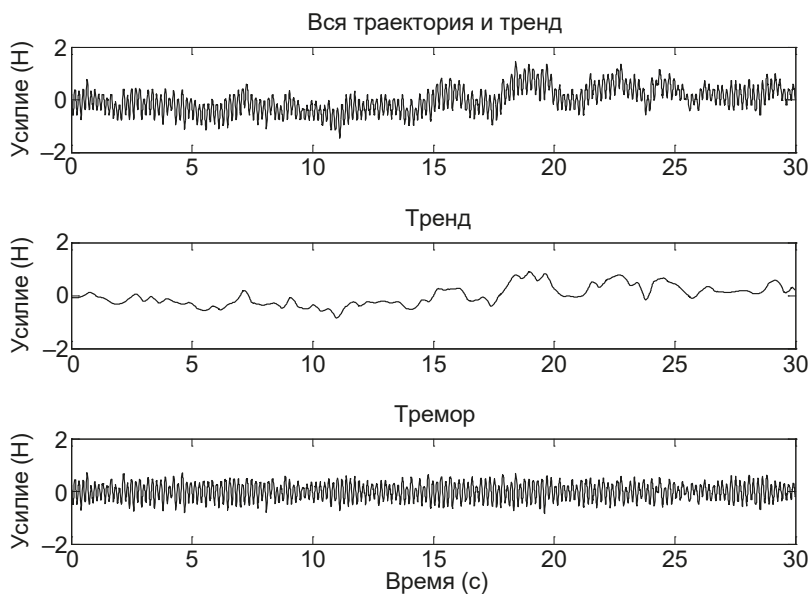


Рис. 1.3. Пример регистрируемой траектории изометрического усилия, выделенного медленного тренда и быстрой составляющей (тремора)

1.1. Вейвлет-анализ физиологических сигналов

Вейвлет-преобразование широко используется для решения широкого класса задач, связанных с анализом физиологических сигналов, например анализом электрокардиограмм [16–22], электроэнцефаллограмм и томограмм мозга [10–16]. Метод вейвлет-анализа используется также при исследовании электрической активности нервных клеток [30–36] и последовательностей времен жизни ионных каналов [37].

Метод вейвлет-преобразования [38] позволяет разложить одномерный сигнал, представленный в виде ряда числовых значений $\{x(t_i)\}_{i=1}^N$, по набору копий одной исходной функции-прототипа (материнского вейвлета $\psi(t)$). Эти копии (вейвлетные функции) масштабируются в некоторое число раз (т.е. растягиваются во времени) и смещаются на некоторое расстояние:

$$\Psi_{a,t_0} = \frac{1}{\sqrt{a}} \Psi\left(\frac{t-t_0}{a}\right),$$

где a и t_0 — параметры масштаба и сдвига, определяющие ширину и смещение вейвлета, при этом временной масштаб (a) обратно пропорционален частоте преобразования Фурье. Смещение вейвлета вдоль изучаемого сигнала дает возможность обнаружить изменение во времени масштаба, а значит, и частоты сигнала [14], что важно для существенно нестационарных сигналов, какими являются большинство физиологических сигналов.

Вейвлет-преобразование непрерывного сигнала представляет собой свертку сигнала с вейвлетной функцией:

$$W(a, t_0) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \Psi_{a,t_0}^* dt,$$

где символ Ψ_{a,t_0}^* означает комплексно-сопряженную функцию. Величина коэффициента $W(a, t_0)$ вейвлет-преобразования характеризует наличие и интенсивность соответствующего временного масштаба a в момент времени t_0 .

1.2. Дискретное вейвлет-преобразование сигнала

Дискретное вейвлет-преобразование вычисляется для дискретных значений параметров масштаба $a = 2^m$ и сдвига $t_0 = 2^m k$, где k, m — целые числа. В этом случае семейство вейвлетных функций имеет следующий вид [26]:

$$\Phi_{m,k}(t) = \frac{1}{\sqrt{2^m}} \Phi\left(\frac{t - k2^m}{2^m}\right).$$

На m -уровне разложения дискретное преобразование сигнала представляет собой суперпозицию вейвлетных функций. После обратного вейвлет-пре-

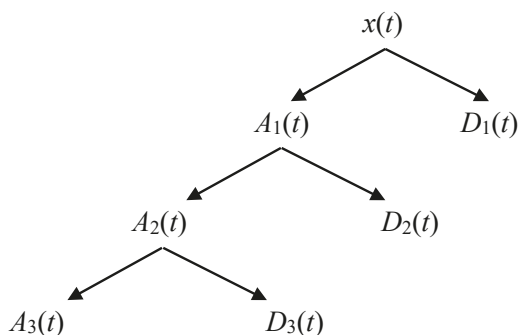


Рис. 1.4. Трехуровневое вейвлет-разложение сигнала:
 $x(t) = A_3(t) + D_3(t) + D_2(t) + D_1(t)$

образования анализируемый сигнал $x(t)$ равен сумме сглаженной (низкочастотной) компоненты последнего уровня (A_m) и детализирующих (высокочастотных) компонент всех уровней (D_m, \dots, D_1) разложения (рис. 1.4).

Компонента $A_3(t)$ описывает грубое приближение к исходному сигналу на третьем уровне разложения, а $D_1(t) \dots$ и $D_3(t)$ — мелкомасштабные детали, полученные на трех уровнях разложения; при этом компонента $D_1(t)$ характеризует наиболее высокочастотные детали анализируемого сигнала. Таким образом, дискретное вейвлет-преобразование фактически является прохождением сигнала через определенные частотные фильтры, а кратномасштабный алгоритм многоуровневого разложения и последующего восстановления сигнала позволяет выявить особенности этого сигнала на различных частотах [14]. Пример сглаженной и детализирующих компонент вейвлет-разложения физиологического сигнала представлен на рис. 1.5.

В отличие от оконного преобразования Фурье, имеющего одно и то же разрешение по времени и частоте для всех точек сигнала, вейвлетные функции имеют уменьшающееся (при уменьшении масштаба) разрешение по времени и увеличивающееся (при увеличении масштаба) разрешение по частоте [40]. Это свойство вейвлет-преобразования дает ему большое преимущество при анализе сигнала, так как «адаптивное» частотно-временное окно позволяет с хорошей точностью извлекать высокочастотную информацию из относительно малых временных интервалов, а низкочастотную информацию — определять из относительно широких временных интервалов сигнала.

Для анализа полученных компонент сигнала обычно используется быстрый алгоритм дискретного преобразования Фурье с последующим оцениванием спектральной плотности энергии этих компонент, что позволяет определить распределение энергии компонент сигнала по частотам [40, 41]. В работе [42] предложен оригинальный метод оценки спектральной плотности энергии нестационарного сигнала, описание которого приведено в следующем параграфе.

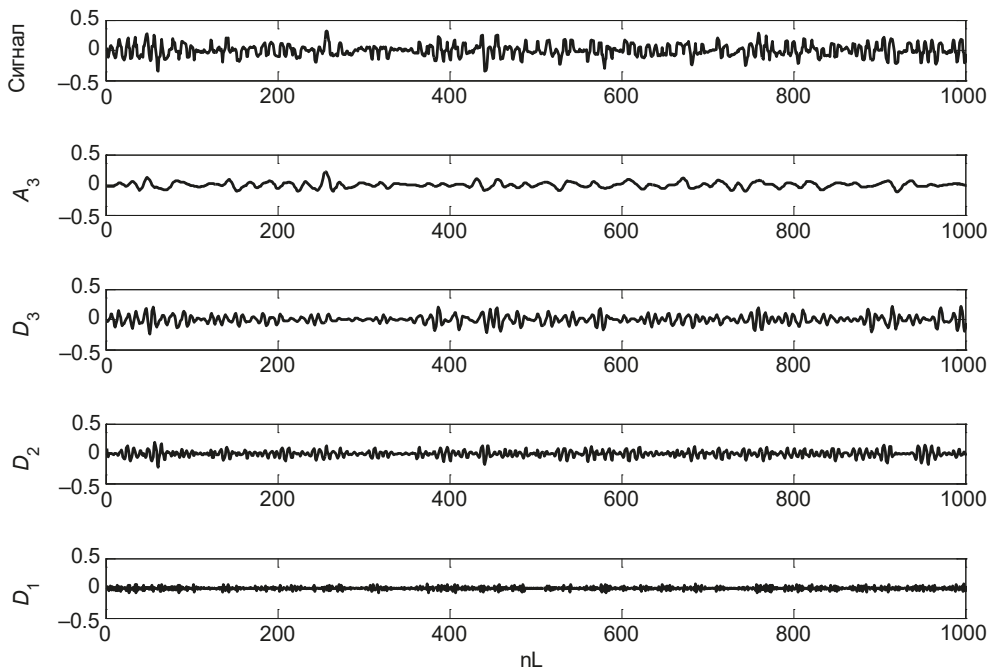


Рис. 1.5. Трехкомпонентное вейвлет-разложение физиологического сигнала: сверху вниз показаны тремор и сглаженная низкочастотная компонента разложения A_3 , а также высокочастотные детализирующие компоненты разложения D_1 , D_2 , D_3

1.3. Интегральная оценка спектральной плотности энергии сигнала

Спектральная плотность энергии компоненты $D(t)$ сигнала равна квадрату Фурье преобразования этой компоненты и описывает распределение энергии сигнала по частоте [38]:

$$S(f) = \left| \int D(t) e^{-2\pi i f t} dt \right|^2.$$

Интеграл от спектральной плотности энергии компоненты $D(t)$ сигнала

$$E = \int_{f_1}^{f_2} S(f) df$$

определяет накопление спектральной плотности энергии данной компоненты в пределах заданной полосы частот $[f_1, f_2]$.

В качестве энергетического параметра оценки спектральной плотности в работе [42] предложена следующая величина:

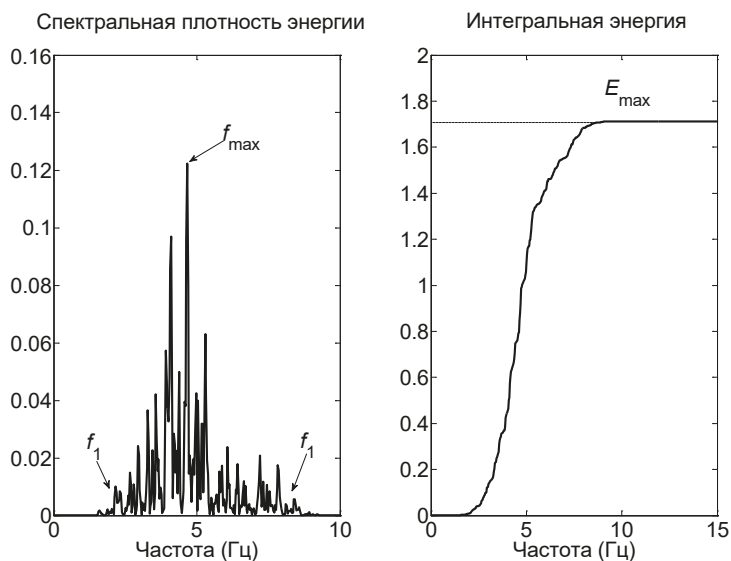


Рис. 1.6. Определение параметров спектральной плотности энергии компоненты сигнала

$$k = \frac{E_{\max}}{(f_2 - f_1)f_{\max}},$$

где f_{\max} — значение частоты, соответствующее максимуму спектральной плотности; E_{\max} — максимальный уровень накопления спектральной плотности энергии, $[f_1, f_2]$ — интервал значений частот, оставшийся после 5 % фильтрации шумовых компонент, т. е. f_1 и f_2 соответствуют значениям 0,05 S_{\max} и 0,95 S_{\max} (рис. 1.6). В приведенной формуле параметр k определяет связь между уровнем максимального накопления энергии компоненты сигнала, частотой, соответствующей максимальному накоплению спектральной плотности энергии, и интервалом частот, в котором накоплена эта энергия.

1.4. Непрерывное вейвлет-преобразование сигнала и оценивание энергии сигнала

Непрерывное вейвлет-преобразование временного ряда, определяющего исследуемый сигнал $x(t)$, обычно записывают в виде [39]:

$$W(a, t_0) = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \psi^* \left(\frac{t - t_0}{a} \right) dt,$$

где a — параметр масштаба; t_0 — параметр временного сдвига; $\psi((t - t_0)/a)$ — вейвлет-функция, полученная из базисного вейвлета $\psi(t)$ путем масштабирования и сдвига по времени, символ $*$ означает комплексное сопряжение.

В качестве базисного вейвлета при исследовании физиологических сигналов, как правило, применяют комплексный вейвлет Морле [30]:

$$\psi_0(t) = \pi^{-1/4} \exp(-0.5t^2) (\exp(i\omega_0 t) - \exp(-0.5\omega_0^2)),$$

где второй компонентой в скобках можно пренебречь при $\omega_0 = 2\pi > 0$.

Значение $\omega_0 = 2\pi$ обеспечивает простое соотношение между масштабом a и частотой f спектра Фурье: $f = 1/a$. Тогда вейвлет-преобразование сигнала $x(t)$ можно записать в виде:

$$W(f, t_0) = \pi^{-1/4} \sqrt{f} \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \exp(-0.5(t - t_0)^2 f^2) (\exp(-i2\pi(t - t_0)f)) dt.$$

Величина модуля вейвлетного спектра $|W(f, t_0)|$ характеризует наличие и интенсивность частоты f в момент времени t_0 в анализируемом сигнале, а величина квадрата модуля $|W(f, t_0)|^2$ определяет мгновенное распределение энергии фрагмента сигнала по частотам, т.е. локальный вейвлетный спектр энергии в момент времени t_0 . Этот спектр характеризует локализацию определенной частоты по времени ее возникновения в сигнале.

После интегрирования локальных спектров во времени можно получить глобальный вейвлетный спектр

$$E(f) = \int_{t_1}^{t_2} |W(f, t_0)|^2 dt_0,$$

т.е. интегральное распределение энергии вейвлетного спектра сигнала по частотам в определенном интервале времени $[t_1, t_2]$.

Примеры локального и глобального спектров сигнала приведены на рис. 1.7. На представленном рисунке глобальный вейвлетный спектр показывает широкий интервал частот в исследуемом сигнале с максимумом на частоте 11 Гц. Однако локальный вейвлетный спектр демонстрирует, что в данном интервале записи максимальная частота сигнала присутствовала не постоянно, а в некоторые определенные промежутки времени.

Отметим, что спектр мощности Фурье информацию о временной локализации максимальной частоты в сигнале не дает, как не дает ее и его аналог (глобальный вейвлетный спектр). Различия в информации, представляемой локальным и глобальным вейвлетными спектрами, показаны на рис. 1.8 и 1.9.

На рис. 1.8 изображен периодический сигнал $x(t)$, частота которого в течение первых двух секунд составляет 3,84 Гц, а в последующие увеличивается до 62,8 Гц, т.е. сигнал, заданный следующей функцией:

$$x(t) = \begin{cases} \sin(2\pi w_1 t), & w_1 = 3, & \text{если } 0 < t < 2 \\ \sin(2\pi w_2 t), & w_2 = 10, & \text{если } 2 \leq t < 4 \end{cases}.$$

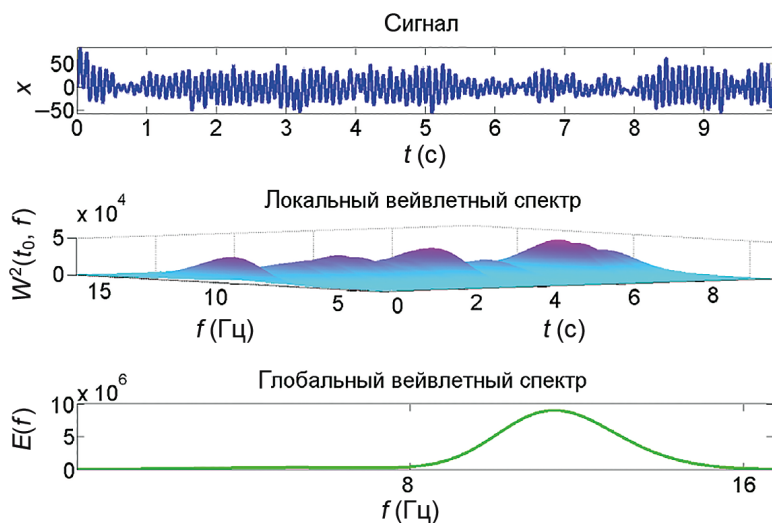


Рис. 1.7. Сигнал, его локальный и глобальный вейвлетные спектры

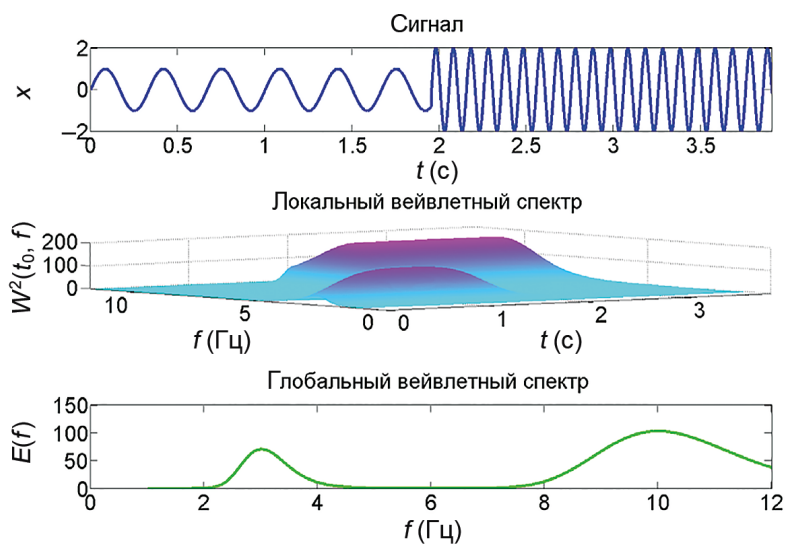


Рис. 1.8. Вейвлетные спектры сигнала $x(t) = \begin{cases} \sin(2\pi w_1 t), & w_1 = 3, & \text{если } 0 < t < 2 \\ \sin(2\pi w_2 t), & w_2 = 10, & \text{если } 2 \leq t < 4 \end{cases}$

В отличие от этого на рис. 1.9 показан двухпериодический сигнал $y(t)$, содержащий обе частоты 3,84 и 62,8 Гц одновременно, т.е. заданный:

$$y(t) = \sin(2\pi w_1 t) + 0.5 \sin(2\pi w_2 t), \quad w_1 = 3, \quad w_2 = 10.$$

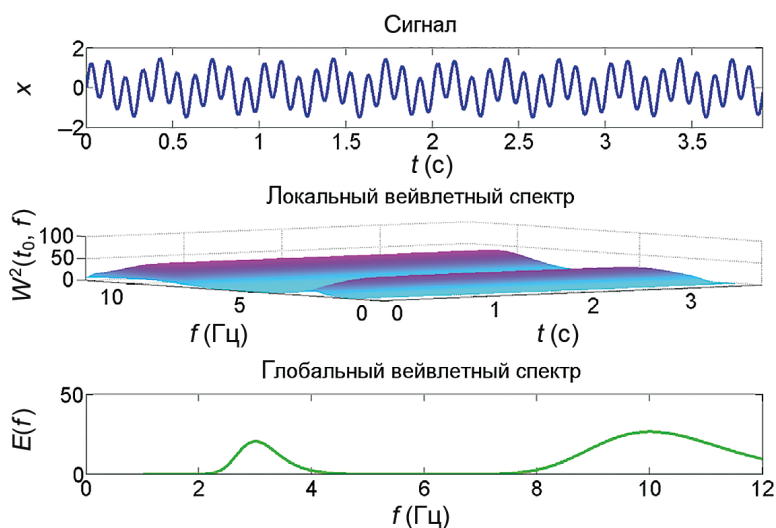


Рис. 1.9. Вейвлетные спектры сигнала $y(t) = \sin(2\pi w_1 t) + 0.5 \sin(2\pi w_2 t)$, $w_1 = 3$, $w_2 = 10$

Глобальный вейвлетный спектр, как и спектр Фурье, не различает сигналы $x(t)$ и $y(t)$, в то время как локальный вейвлетный спектр демонстрирует различия в частотно-временных особенностях сигналов.

1.5. Сравнение вейвлетного преобразования сигнала с быстрым преобразованием Фурье и оконным преобразованием Фурье

Преимущества вейвлетного анализа сигналов по сравнению с классическим спектральным анализом, основанном на дискретном преобразовании Фурье, широко обсуждаются в работах [14, 45, 46]. В случае когда необходимо только определить усредненные по времени спектральные компоненты, представленные в анализируемом сигнале, классический подход может быть успешно применен. Однако если нас интересует распределение во времени различных частотных компонент, использование вейвлетов имеет значительные преимущества [18]. В отличие от быстрого преобразования Фурье (FFT) непрерывное вейвлет-преобразование позволяет получить информацию об изменении частотных характеристик сигнала во времени, т.е. узнать, в какие именно моменты времени возникают те или иные частоты [44]. Следовательно, метод непрерывного вейвлет-преобразования хорошо подходит к изучению так называемых event-related модуляций ЭЭГ [46], поскольку его результаты содержат информацию не только о распределении энергии сигнала по частотам, но и о моментах времени, в которые происходят эти быстрые модуляции частот.

Другим подходом к исследованию сигналов может быть использование оконного преобразования Фурье (STFT). Алгоритм этого метода состоит из следующей последовательности процедур: 1) запись ЭЭГ разделяется на короткие перекрывающиеся фрагменты; 2) для каждого фрагмента применяется быстрое преобразование Фурье с оконной функцией, например окном Хэмминга; 3) далее окно сдвигается на число значений, равных разности $w - n$, где w — длина окна, n — число значений, которые перекрываются в каждом сегменте [47].

В силу такого алгоритма спектр, полученный при помощи оконного преобразования Фурье, является произведением сигнала и оконной функции, а результат оконного преобразования Фурье зависит от обоих параметров w и n . Поэтому при использовании оконного преобразования Фурье оказывается невозможным одновременно обеспечить хорошее разрешение как по времени, так и по частоте. Чем уже окно, тем выше разрешение по времени, но ниже по частоте, т. е. узкое окно не обеспечивает хорошего определения частот в структуре исследуемого сигнала. Таким образом, фиксированный размер окна в методе STFT не позволяет описать локальные свойства паттернов ЭЭГ.

В отличие от оконного преобразования Фурье в вейвлетном анализе используются окна различных размеров, в силу чего удастся найти оптимальный компромисс для частотно-временного разрешения анализируемого сигнала.

1.6. Кросс-вейвлетные спектры и оценивание вейвлет-когерентности двух сигналов

Для сравнения динамики двух сигналов $y(t)$ и $x(t)$ используется оценивание кросс-вейвлетного спектра

$$|W_{xy}| = |W_x(f, t_0)W_y^*(f, t_0)|,$$

определяющего локальные соотношения между двумя сигналами в определенные моменты времени на определенных частотах [35].

На рис. 1.10 представлены два периодических сигнала $x(t)$ и $y(t)$, заданные функциями

$$x(t) = \begin{cases} 2 \sin(2\pi w_1 t), & w_1 = 8, \text{ если } 0 < t < 2.2 \\ 0.5 \sin(2\pi w_2 t), & w_2 = 2, \text{ если } 2.2 \leq t < 4.6, \end{cases}$$

$$y(t) = \sin(2\pi w_1 t) + \sin(2\pi w_2 t), \quad w_1 = 8, \quad w_2 = 2$$

и кросс-вейвлетный спектр этих сигналов, отражающий их ковариантность (одновременное существование во времени) на частоте 8 Гц в первые 2,2 с, и последующую ковариантность на частоте 2 Гц в последние 2,4 с.

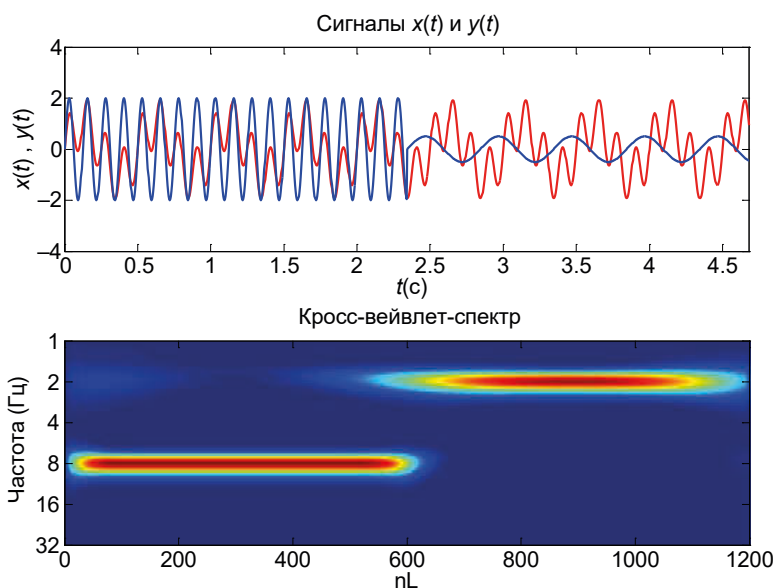


Рис. 1.10. Сигналы и их кросс-вейвлетные спектры

Для сравнения динамики двух сигналов $y(t)$ и $x(t)$ можно оценить также вейвлет-когерентность этих сигналов [49]:

$$WC = \frac{|S(W_{xy})|}{\sqrt{|S(W_{xx})|} \sqrt{|S(W_{yy})|}}.$$

Символ S обозначает предварительное сглаживание сигнала до применения к нему вейвлет-преобразования с целью улучшения частотно-временного разрешения и статистической значимости [48]. Вейвлет-когерентность WC может принимать значения от 0 до 1 и описывает локальные корреляции между двумя сигналами; чем ближе это значение к 1, тем более коррелированы сигналы. Статистически значимая вейвлет-когерентность определяется, как правило, с использованием теста, в котором исходный сигнал рандомизируется по методу Монте-Карло, и статистический уровень значимости каждой частоты в сигнале оценивается по нескольким рандомизированным реализациям [49].

1.7. Фрактальный анализ физиологических сигналов

Оценка степени фрактальности физиологических сигналов важна при исследовании флуктуаций ритмов мозга [50] для анализа генерации потенциалов действия нейронами и последовательностей времен жизни ионных каналов [37, 50–56]. При этом в основе фрактальности ритмов мозга лежит фракталь-

ность длительностей открытого или закрытого состояний ионных каналов и связанных с ними микротоковых флуктуаций одиночных ионных каналов и далее интегральных ионных токов, формирующих ритмическое возбуждение нейрона и изменение состояния мембранных белков и мембраносвязанного Ca^{+2} [57–60].

Фрактальность физиологического процесса связана с наличием сильно изрезанной формы графика функции, описывающей колебательный процесс, и с некоторой повторяемостью в широком диапазоне временных масштабов [61]. Для функции, обладающей свойством фрактальности, справедливо следующее соотношение:

$$g(x_0 + lx) - g(x_0) \approx l^H (g(x_0 + x) - g(x_0)),$$

где показатель степени H , называемый экспонентой Херста, характеризует нерегулярность функции $g(x)$ в окрестности точки x_0 . Чем меньше величина H , тем более сингулярна (менее гладкая) функция [62].

Для численной оценки показателя Херста, как правило, применяется метод анализа флуктуаций относительно тренда (*detrended fluctuation analysis*) [63].

Алгоритм вычисления показателя Херста состоит в следующем:

1. Для исходного ряда значений $\{x(t_i)\}_{i=1}^N$ вычисляется интегрированная последовательность $\{y(k)\}_{k=1}^N$, состоящая из накопленных отклонений от среднего \hat{x}_k :

$$y(k) = \sum_{i=1}^k (x_i - \hat{x}_k).$$

2. Эта последовательность разбивается на некоторое число $m = N/n$ неперекрывающихся интервалов длины n .
3. В каждом из интервалов полученная интегрированная последовательность аппроксимируется прямой по методу наименьших квадратов.
4. Координата $y_n(k)$ прямой является средним значением интегрированной последовательности на k -м интервале и обозначает локальный тренд в пределах выбранного интервала.
5. Среднеквадратичные отклонения (флуктуации) вычисленной интегрированной последовательности относительно локального тренда для k -го интервала вычисляются по формуле:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2}.$$

6. Далее вычисления повторяются для других значений длины интервала n от 5 до 100.

В силу того что при увеличении длины интервала n значение $F(n)$, как правило, возрастает по степенному закону: $F(n) \sim n^\alpha$, скейлинговая экспонента α может быть вычислена как угловой коэффициент прямой, определяющей зависимость $\log F(n)$ от $\log n$. При $\alpha \leq 1$ полученное значение α совпадает со значением показателя Херста H . Фрактальная размерность сигнала D связана с показателем Херста H следующим образом:

$$D = 2 - H.$$

К недостаткам метода следует отнести тот факт, что для надежного вычисления показателя Херста и, соответственно, фрактальной размерности требуется большой временной ряд, а физиологический сигнал, как правило, при длительной записи меняет характер своего поведения многократно. Поэтому вычисленная фрактальная размерность не будет связана с локальной динамикой исследуемого процесса, а будет характеризовать некоторую ее усредненную динамику. В этом смысле для описания динамики физиологического процесса лучше подходит концепция мультифрактальности.

1.8. Оценка степени мультифрактальности физиологических сигналов

Если для описания фрактальности монофрактального сигнала достаточно одной величины (фрактальной размерности сигнала), определяющей сохраняемость статистических характеристик исследуемого сигнала при изменении масштаба (частоты), то для того чтобы охарактеризовать мультифрактальный сигнал, необходимо использовать целый спектр фрактальных размерностей.

Информация о возможной мультифрактальной структуре исследуемого сигнала и ее временной локализации t_0 отражается в асимптотическом поведении коэффициентов вейвлет-разложения сигнала $|W(f, t_0)|$ при малых значениях масштаба и, соответственно, больших значениях частот f [49]. Чем быстрее уменьшаются вейвлет-коэффициенты при $a \rightarrow 0$, тем более регулярен сигнал в окрестности точки t_0 . Медленное уменьшение вейвлет-коэффициентов при $a \rightarrow 0$ в окрестности точки t_0 свидетельствует о наличии сингулярности (особенности в виде изрезанности сигнала) в этой точке. Таким образом, скорость изменения модуля коэффициентов вейвлет-преобразования сигнала позволяет определять наличие или отсутствие сингулярностей этого сигнала.

Степень сингулярности сигнала $x(t)$ в точке t_0 описывается экспонентой Гельдера, $h(t_0)$, т.е. наибольшей экспонентой, при которой анализируемый сигнал может быть представлен суммой двух компонент: полинома $P_n(t)$, описывающего регулярное поведение анализируемого сигнала, и слагаемого, описывающего его нерегулярное поведение [62]:

$$x(t) = P_n(t) + c |t - t_0|^{h(t_0)}.$$

В силу простой зависимости $W(a, t_0) \sim a^{h(t_0)}$ при $a \rightarrow 0$ [64] экспонента Гельдера может быть вычислена следующим образом:

$$h(t_0) \sim \frac{\log_{10} W(a, t_0)}{\log_{10} a}.$$

Однако при возрастании величины a влияние соседних сингулярностей может приводить к неточности вычисления, поэтому, как правило, экспонента Гельдера вычисляется на основании статистического описания локальных сингулярностей с помощью частичных функций $Z(q, a)$, которые строятся по методу поиска максимумов модулей вейвлет-коэффициентов (WTMM — *wavelet transform modulus maxima*) вдоль каждой линии на масштабах, меньших заданного значения a [64]. Детальное описание метода и его применение к экспериментальным данным дано в работе [65].

Иллюстрация к поиску линий локальных максимумов трехмерной вейвлетной поверхности $|W(f, t_0)|^2$ сигнала, определяющей его локальный вейвлетный спектр, дана на рис. 1.11.

Алгоритм оценивания мультифрактальности сигнала по методу поиска максимумов модулей вейвлет-коэффициентов (WTMM) состоит из следующей последовательности процедур:

1. Применяется непрерывное вейвлет-преобразование временного ряда, описывающего исследуемый сигнал $x(t)$:

$$W(a, t_0) = \frac{1}{a} \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \psi^* \left(\frac{t - t_0}{a} \right) dt.$$

2. Для каждого значения a находится множество $L(a)$ линий локальных максимумов модулей вейвлет-коэффициентов (линий, для которых выполняется условие

$$\frac{\partial |W(a, t_0)|}{\partial t} = 0).$$

Пример этого множества представлен на рис. 1.11.

3. Вдоль каждой линии для значений масштабов, меньших заданного значения a , вычисляются частичные функции $Z(q, a)$ как сумма q степеней максимумов модулей вейвлет-коэффициентов вдоль каждой линии на масштабах, меньших заданного значения a (так называемые обобщенные статистические суммы):

$$Z(q, a) = \sum_{l \in L(a)} \left(\sup_{a^* \leq a} |W(a^*, t_l(a^*))| \right)^q,$$

где $t_l(a^*)$ определяет положение максимума соответствующего линии l на этом масштабе.

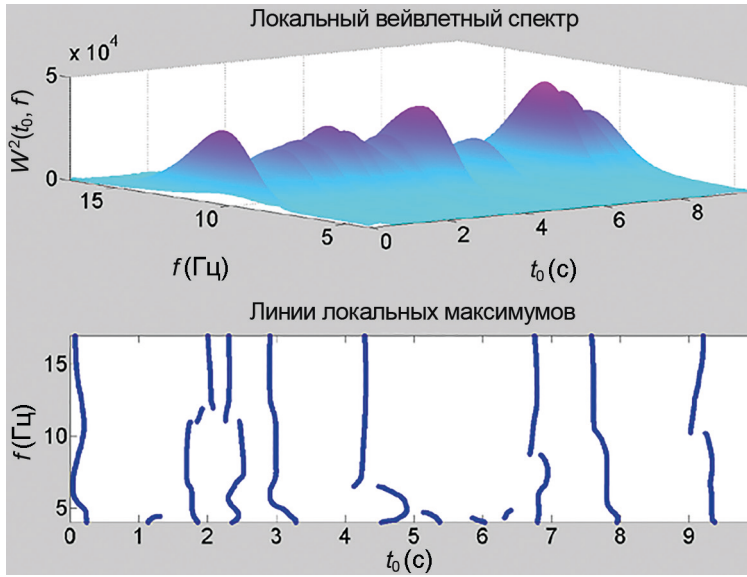


Рис. 1.11. Локальный вейвлетный спектр сигнала и линии его локальных максимумов

4. В силу того что при $a \rightarrow 0$ частичная функция $Z(q, a) \sim a^{\tau(q)}$ [65], скейлинговая экспонента $\tau(q)$ находится следующим образом:

$$\tau(q) \sim \log_{10} Z(q, a) / \log_{10} a.$$

5. Выбирая различные значения степени q , можно получить линейную или нелинейную зависимость $\tau(q)$, что дает постоянное значение экспоненты Гельдера $h(q) = \text{const}$ для монофрактальных сигналов или большое число экспонент $h(q) = d\tau(q)/dq \neq \text{const}$ для мультифрактальных сигналов и получить в этом случае распределение экспонент Гельдера, называемое спектром сингулярности, которое вычисляется на основе скейлинговых экспонент:

$$D(h) = qh(q) - \tau(q).$$

Другим методом оценивания мультифрактальности сигнала является метод анализа флуктуаций относительно тренда (MDFA) [66].

Алгоритм оценивания мультифрактальности сигнала по методу MDFA состоит из следующих процедур:

1. Для исходного ряда значений $\{x(t_i)\}_{i=1}^N$ вычисляется интегрированная последовательность, состоящая из накопленных отклонений от среднего \hat{x} :

$$y(i) = \sum_{k=1}^i (x_k - \hat{x}), \quad i = 1, \dots, N.$$

2. Эта последовательность разбивается на некоторое число $m = N/n$ неперекрывающихся интервалов длины n , разбиение повторяется начиная с противоположного конца, в итоге получается $2m$ интервалов.
3. Для каждого из интервалов полученная последовательность аппроксимируется прямой по методу наименьших квадратов, в результате чего определяется локальный тренд $v_s(i)$ в пределах выбранного интервала.
4. Далее определяются отклонения вычисленных последовательностей относительно локального тренда для каждого интервала $s = 1, \dots, m$ и $s = m+1, \dots, 2m$:

$$F^2(n, s) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n [y((s-1)n + i) - v_s(i)]^2,$$

$$F^2(n, s) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n [y((N - (s-m)n + i) - v_s(i)]^2.$$

5. Вычисляется функция $F_q(n)$ флуктуаций q -порядка:

$$F_q(n) = \left\{ \frac{1}{2m} \sum_{s=1}^{2m} [F^2(n, s)]^{q/2} \right\}^{1/q}.$$

6. Вычисления повторяются для других значений длины интервала n от 5 до 100.

В силу того что при увеличении длины интервала n значение $F_q(n)$, как правило, возрастает по степенному закону: $F_q(n) \sim n^{h(q)}$, экспонента Гельдера $h(q)$ может быть вычислена как угловой коэффициент прямой, определяющей зависимость $\log F_q(n)$ от $\log n$.

В работе [53] отмечается, что метод *MDFA* хорошо определяет только положительные значения экспонент Гельдера, в то время как точность определения значений $h(q)$ существенно уменьшается при $h(q) \rightarrow 0$.

Используя глобальные вейвлетные спектры и метод максимумов модулей вейвлет-преобразования, можно получить значения максимумов глобальной энергии физиологического сигнала E_{\max} и двух мультифрактальных параметров: а) ширины спектра сингулярности $\Delta h = h_{\max} - h_{\min}$; б) асимметрии спектра сингулярности $\Delta = |\Delta_2 - \Delta_1|$, где $h_{\max} = h(q = -5)$ и $h_{\min} = h(q = 5)$ — максимальное и минимальное значения экспоненты Гельдера, соответствующие минимальной и максимальной флуктуациям сигнала, $\Delta_1 = h_{\max} - h_0$ и $\Delta_2 = h_0 - h_{\min}$, $h_0 = h(q = 0)$.

Первый параметр Δh характеризует степень мультифрактальности анализируемого сигнала (чем больше величина Δh , тем больше степень мультифрактальности), второй параметр Δ определяет, где в области сильных сингулярностей (больших флуктуаций — при $q > 0$) или в области слабых сингулярностей (малых флуктуаций — при $q < 0$) в основном находятся экспоненты Гельдера

[62, 67]. Эти параметры определяют также степень коррелированности интервалов в паттернах сигнала, так как величины $h < 0,5$ соответствуют антикоррелированной динамике последовательных значений сигнала (когда за большим значением интервала следует малое значение), а величины $h > 0,5$ — его коррелированной динамике (когда за большим значением интервала следует также большое значение, а за малым — малое), поэтому в целом сигнал является более гладким во втором случае, чем в первом [50].

Как отмечается в работах [62, 65, 68], мультифрактальный анализ, являясь методом локального исследования временной структуры сигнала, позволяет оценивать его корреляционные свойства даже при сравнительно не очень длинной регистрации сигнала, что является несомненным преимуществом этого метода нелинейной динамики.

1.9. Метод рекуррентного анализа

Другим перспективным методом исследования физиологических колебаний является метод рекуррентного анализа, позволяющий визуализировать определенные закономерности в паттернах сложных нестационарных колебаний [69–71].

В основе метода лежит построение и анализ рекуррентных диаграмм. Рекуррентная диаграмма является графическим представлением матрицы

$$R_{i,j}(m, \epsilon) = \Theta(\epsilon - \|y_i - y_j\|), i, j = 1, \dots, N,$$

служащей для отображения m -мерной фазовой траектории состояний $y(t)$ на плоскость, в которой координатные оси являются осями времени, а черная точка соответствует повторению состояния во времени i в некоторое другое время j .

В представленной выше формуле N — количество рассматриваемых состояний; ϵ — размер окрестности точки y ; $\|\dots\|$ — норма; m — размерность пространства вложения; $\Theta(\cdot)$ — функция Хевисайда (принимаяющая значения 0 или 1) [70]. Таким образом,

$$R_{i,j}(m, \epsilon) = \begin{cases} 1, & y_i \approx y_j \\ 0, & y_i \neq y_j \end{cases}.$$

При этом значения матрицы 1 или 0 отмечаются на рекуррентной диаграмме черной или белой точками и отражают рекуррентность или ее отсутствие с точностью до ϵ -ошибки. Рекуррентность определяется как достаточная близость состояния y_j состоянию y_i , т.е. рекуррентными являются состояния y_j , попадающие в m -мерную окрестность с радиусом ϵ и центром в y_i .

Фазовая траектория состояний $y(t)$ получается из временного ряда $\{x(t)\}$ методом временных задержек [72]:

$$y(t) = (x(t), x(t + d), \dots, x(t + (m - 1)d),$$

где d — временная задержка; m — размерность вложения аттрактора.

Рекуррентные диаграммы показывают структурные свойства паттернов анализируемого сигнала и изменения в паттернах на протяжении записи. Отдельные изолированные точки на диаграмме свидетельствуют о сильных флуктуациях, происходящих в анализируемом сигнале, т.е. его стохастичности. Наличие диагональных линий, параллельных «линии идентичности», проходящей под углом 45° , говорит о сходстве паттернов в различные времена. Таким образом, появление длинных диагональных линий демонстрирует появление периодичности в исследуемом процессе, при этом вертикальные расстояния между диагональными линиями соответствуют периодам колебаний. Если эти расстояния различны, то колебания являются квазипериодическими. Возникновение в диаграмме вертикальных или горизонтальных линий говорит о появлении паттернов, которые не изменяются во времени или изменяются очень медленно. Нерегулярное появление черных зон, соответствующих скоплениям вертикальных и горизонтальных линий, указывает на нерегулярность процесса [70].

Используя метод рекуррентного анализа, можно определить численные показатели рекуррентных диаграмм [70]:

А) показатель детерминизма (предсказуемости) исследуемого процесса

$$DET = \frac{\sum_{l=l_{\min}}^N lP(\epsilon, l)}{\sum_{i,j}^N R_{i,j}(m, \epsilon)} -$$

отношение числа рекуррентных точек, составляющих диагональные структуры, к общему числу рекуррентных точек, где $P(\epsilon, l) = \{l_i, i = 1, \dots, N_l\}$ — частотное распределение диагональных линий длин l в рекуррентной диаграмме; N — число всех диагональных линий;

Б) показатель дивергенции

$$DIV = 1/L_{\max},$$

где $L_{\max} = \max(\{l_i, i = 1, \dots, N_l\})$ — наибольшая диагональная линия в рекуррентной диаграмме;

В) рекуррентное время

$$T_j = \left| \left\{ i, j : y_i, y_j \in R_i, y_{j-1} \notin R_i \right\} \right|,$$

необходимое для того, чтобы траектория вернулась в ϵ -окрестность точки, в которой она была ранее, определяемое как расстояние по вертикали между

началом и концом последовательной рекуррентной структуры в рекуррентной диаграмме, где R_i — рекуррентные точки, которые принадлежат состоянию y_i [69];

Г) энтропия плотности рекуррентных времен

$$EDRT = - \frac{\sum_{T=1}^{T_{\max}} P(T) \ln P(T)}{\ln T_{\max}},$$

где T_{\max} — наибольшее рекуррентное время в рекуррентной диаграмме; $P(T)$ — функция плотности рекуррентных времен, полученная после нормирования гистограммы $H(T)$ рекуррентных времен:

$$P(T) = \frac{H(T)}{\sum_{T=1}^{T_{\max}} H(T)}.$$

Показатель детерминизма DET , или предсказуемости поведения процесса, максимален ($= 1$) для периодического процесса и минимален ($= 0$) для стохастического, так как процессы со стохастическим поведением порождают очень короткие диагонали либо вообще не имеют их, в то время как детерминистские процессы дают длинные диагонали [70].

Показатель дивергенции, наоборот, минимален ($= 0$) для периодического процесса и характеризует сходимость сегментов траектории (чем дальше процесс от периодического, тем короче диагональные линии и тем больше значение показателя DIV) [70].

Гистограмма рекуррентных времен $H(T)$ имеет единственный максимум для периодического сигнала и множество максимумов для сильно зашумленного неоднородного сигнала, а функция плотности рекуррентных времен $P(T)$ принимает значения от 1 для периодического сигнала до $1/T_{\max}$ [73] — для неоднородного сигнала.

Энтропия плотности рекуррентных времен $EDRT$ отражает сложность детерминистской составляющей сигнала и характеризует неопределенность его периода. Эта величина может быть равной 0 (что означает отсутствие неопределенности в значении периода для периодического сигнала) или 1 (максимальная неопределенность для стохастического сигнала) [73]. Для реальных сигналов $EDRT$ принимает промежуточные от 0 до 1 значения.

Таким образом, метод рекуррентного анализа, позволяющий не только визуализировать определенные закономерности в паттернах сложных нестационарных колебаний, но и выявлять количественные параметры эволюции сигнала во времени, является перспективным исследованием нелинейной динамики физиологических ритмов.

1.10. Метод совместного рекуррентного анализа

Метод совместного рекуррентного анализа позволяет визуализировать определенные закономерности в двух сигналах, полученных даже от различных физических источников [70, 74]. В основе метода лежит построение и анализ совместной рекуррентной диаграммы.

Совместная рекуррентная диаграмма является графическим представлением матрицы

$$R_{i,j}(\varepsilon) = \begin{cases} 1, y_i \approx y_j, x_i \approx x_j, \\ 0, y_i \neq y_j, x_i \neq x_j \end{cases},$$

в которой значения 1 или 0 соответствуют черной или белой точкам, при этом черная точка соответствует совместной рекуррентности двух сигналов x и y или ее отсутствию. Совместная рекуррентность с точностью до ε -ошибки, определяется как возврат состояния y_j к состоянию y_i и одновременный возврат состояния x_j к состоянию x_i [74].

На основании анализа совместной рекуррентной диаграммы можно определить численные показатели: L — средняя длина диагональных линий в совместной рекуррентной диаграмме и τ — рекуррентное время, необходимое для того, чтобы значение сигнала вернулось в ε -окрестность точки, в которой оно было ранее [70].

1.11. Локализация неустойчивых периодических орбит

Паттерн, соответствующий периодическим колебаниям (периодическим орбитам), отражается в рекуррентной диаграмме непрерывающимися равноотстоящими друг от друга диагональными линиями. Вертикальные расстояния между диагональными линиями соответствуют периодам колебаний. Хаотические паттерны приводят к появлению коротких диагоналей, вертикальные расстояния между которыми становятся нерегулярными. Когда траектория колебательного процесса приближается к неустойчивой периодической орбите, она остается в его окрестности на некотором временном интервале, длина которого зависит от того, насколько неустойчива орбита [75–77]. Поэтому неустойчивые периодические орбиты могут быть обнаружены путем поиска внутри рекуррентной диаграммы окон, в которых паттерны соответствуют периодическому движению. Если расстояния между диагональными линиями изменяются от одного выбранного окна к другому, то существуют разные орбиты с различными периодами.

Период неустойчивой периодической орбиты можно оценить по вертикальному расстоянию между рекуррентными точками в окне, умноженному на интервал дискретизации [75].

Алгоритм нахождения неустойчивой периодической орбиты состоит из следующих процедур.

1. Находятся рекуррентные времена с рекуррентностью с точностью до ε -ошибки, т. е. в окрестности с радиусом ε .
2. Значения рекуррентных периодов определяются как рекуррентные времена, умноженные на интервал дискретизации. На основании этих значений строится гистограмма рекуррентных периодов. Значения периодов неустойчивых периодических орбит находятся как максимумы этой гистограммы.
3. Для исключения влияния шума найденные неустойчивые периодические орбиты проверяются на статистическую значимость. Для этого описанные выше процедуры повторяются для суррогатных сигналов, полученных рандомизацией исходных данных [78].

Статистическая мера наличия статистически значимых неустойчивых периодических орбит в исследуемом сигнале определяется отношением

$$k = (A - \bar{A}) / \sigma,$$

где A — значение максимума гистограммы; \bar{A} — значение A для суррогатных сигналов; σ — стандартное отклонение. Величина k характеризует существование статистически значимых неустойчивых периодических орбит в исследуемом сигнале по сравнению с его рандомизированным вариантом. Значение $k > 2$ означает обнаружение неустойчивых периодических орбит с более чем 95 %-м уровнем значимости [79].

1.12. Построение фазовых портретов физиологических сигналов

Для визуализации динамического поведения сложных нелинейных систем можно рассмотреть их поведение в фазовом пространстве. Это позволяет обнаружить изменения во времени значений, которые принимают переменные системы.

Фазовая траектория состояний $y(t)$ получается из временного ряда $\{x(t)\}$ методом Такенса, основанном на использовании временных задержек [72]:

$$y(t) = (x(t), x(t + d), \dots, x(t + (m - 1)d),$$

где d — временная задержка; m — размерность вложения (минимальная размерность пространства, в котором восстановленный аттрактор воспроизводит свойства исходного аттрактора), т. е. наименьшее число независимых переменных, однозначно определяющих его свойства. Таким образом, каждому значению $x(t_i)$ временного ряда $\{x(t)\}$ в заданный момент времени соответствует точка $(x(t_i), x(t_i + d), x(t_i + 2d), x(t_i + (m - 1)d))$, т. е. значения той же пе-

ременной после некоторого фиксированного времени задержки. Множество таких точек для последовательных моментов времени образует траекторию, которая описывает эволюцию исследуемой системы.

Для корректной реконструкции фазовой траектории состояний $y(t)$ из исходного временного ряда необходимо выбрать такую задержку d , чтобы координаты точки $(x(t_i), x(t_i + d))$ несли как можно меньше повторяющейся информации. Подбор оптимального интервала задержки производится на основании поиска первого минимума функции взаимной информации [72]. Далее методом поиска ближайших ложных соседей определяется оптимальная размерность вложения m [80]. Величина размера окрестности ϵ выбирается равной 1 % от величины стандартного отклонения анализируемого временного ряда [70].

1.13. Метод бифуркационного анализа

Для изучения изменений в паттернах импульсной активности нейронов, как правило, применяется метод бифуркационного анализа [81]. Этот метод позволяет получать информацию о соотношениях между значениями параметров модели, определяющей импульсную активность, и типом ее устойчивого решения [82–84]. Метод состоит в нахождении бифуркационных значений параметров, т.е. значений, при которых происходит качественное изменение решения системы (изменение режима импульсной активности).

Пусть исследуемая модель задается системой дифференциальных уравнений и может быть записана в виде:

$$\frac{dy}{dt} = F(y, p),$$

где $y = (y_1, \dots, y_n)$ — вектор переменных системы; p — вектор параметров.

Поиску бифуркационных значений параметров системы предшествует нахождение стационарного состояния системы $y_0(p)$, при котором выполняется условие

$$\frac{dy}{dt} = 0.$$

Локальные бифуркации стационарного состояния связаны с изменением его устойчивости. К бифуркациям такого типа относятся бифуркация седло — узел, бифуркация Андронова — Хопфа и седло — узел на инвариантном круге [85]. Локальные бифуркации предельного цикла связаны с изменением типа и (или) устойчивости периодического решения системы. К ним относятся бифуркации седло — узел предельного цикла, бифуркация удвоения периода и бифуркация рождения (исчезновения) тора [86].

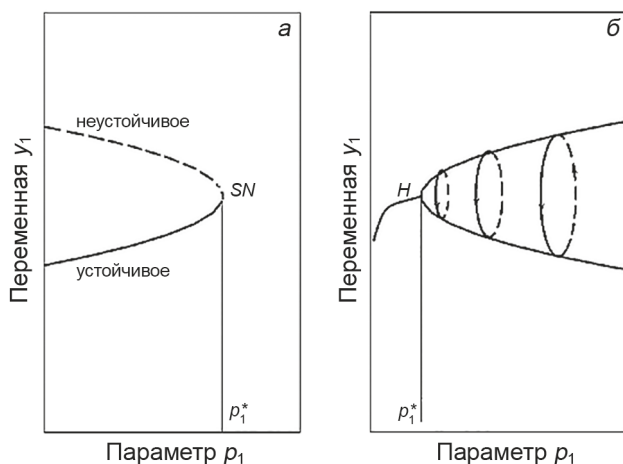


Рис. 1.12. Бифуркационные диаграммы $y_1(p_1)$: а — в случае бифуркации типа седло — узел; б — в случае бифуркации Андронова — Хопфа

Для визуализации смены возможных режимов динамического поведения системы (стационарных состояний, периодических орбит или нерегулярных аттракторов), возникающей при изменении того или иного параметра системы, служат бифуркационные диаграммы, дающие зависимости переменных системы от значений ее бифуркационных параметров. Бифуркация седло — узел на бифуркационной диаграмме изображается точкой, в которой два стационарных состояния системы сливаются вместе и исчезают [81]. Пример такой бифуркации показан на рис. 1.12, а.

При значении параметра $p_1 = p_1^*$ устойчивое и неустойчивое состояния сливаются, таким образом, при $p_1 > p_1^*$ стационарное состояние не обнаруживается. Это происходит, когда якобиан системы

$$J(p_1) = \begin{vmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial y_1} & \dots & \frac{\partial F_1}{\partial y_n} \\ \dots & \dots & \dots \\ \frac{\partial F_n}{\partial y_1} & \dots & \frac{\partial F_n}{\partial y_n} \end{vmatrix},$$

вычисленный в стационарной точке $y_0(p_1)$, имеет одно нулевое собственное число, $\lambda_1(p_1) = 0$, а остальные собственные числа $\lambda_i(p_1) \neq 0, i = 2, \dots, n$.

Бифуркация Андронова — Хопфа на бифуркационной диаграмме отображается точкой, в которой при соответствующем бифуркационном значении параметра p_1 устойчивое стационарное состояние теряет устойчивость и рождается устойчивый предельный цикл (рис. 1.12, б), что означает, что вместо стационарного поведения система демонстрирует колебательное поведение.

При этом амплитуда колебаний растет по мере удаления вправо от точки бифуркации, а частота колебаний сохраняется. Рождение устойчивого предельного цикла происходит, когда якобиан системы, вычисленный в стационарной точке, имеет пару чисто мнимых комплексно-сопряженных собственных чисел ($\lambda_{1,2}(p_1) = \pm i\omega$), а остальные собственные числа $\lambda_i(p_1) < 0$, $i = 3, \dots, n$.

Бифуркации Андронова — Хопфа могут быть субкритическими или суперкритическими, что определяется знаком максимального показателя Ляпунова. Вычисление этого показателя для систем дифференциальных уравнений сводится к анализу систем уравнений в вариациях [81]

$$\frac{dY(t)}{dt} = A(t)Y(t),$$

где $Y(t) = y(t) - y_0(t)$ — малое возмущение; $y_0(t)$ — решение системы; $A(t) = J(p_1, t)$ — матрица линеаризации в окрестности решения $y_0(t)$.

В случае если решение $y_0(t)$ является периодическим, т.е. $y_0(t) = y_0(t + T)$, его устойчивость определяется значениями мультипликаторов предельного цикла — собственными значениями периодической матрицы монодромии $A(t)$, описывающей эволюцию малого возмущения за период T : $y(t_0 + T) = A(t)y_0(t)$ [72]. Отметим, что для периодического решения один из мультипликаторов цикла всегда равен 1 ($\mu_1 = 1$).

Суперкритическая бифуркация Андронова — Хопфа связана с потерей устойчивости стационарного состояния системы в результате изменения ее бифуркационного параметра и возникновением устойчивого периодического решения малой амплитуды (мягкое возбуждение), а устойчивость такого решения связана с тем, что остальные (кроме $\mu_1 = 1$) мультипликаторы $|\mu_i| < 1$ [85]. В случае субкритической бифуркации Андронова — Хопфа исчезает неустойчивый предельный цикл, который влипает в устойчивое стационарное состояние, в силу чего это состояние теряет устойчивость и ведет к появлению устойчивого периодического решения большой амплитуды (жесткое возбуждение). Неустойчивость предельного цикла и субкритическая бифуркация Андронова — Хопфа, соответственно, определяются значениями всех мультипликаторов $|\mu_i| > 1$ (кроме $\mu_1 = 1$).

Связь мультипликаторов цикла с показателями Ляпунова задается отношением

$$\lambda_i = (\ln(\mu_i))/T,$$

в силу чего при $\mu_i = 1$ значения $\lambda_i = 0$ и при $\mu_i < 1$ значения $\lambda_i < 0$, таким образом, для устойчивого предельного цикла максимальный показатель Ляпунова равен нулю, а для неустойчивого — имеет положительное значение [85].

В случае бифуркации тора предельный цикл меняет свою устойчивость, и вместо него появляется инвариантный тор, устойчивость которого такая же, что и устойчивость породившего его предельного цикла [81]. Бифуркация тора

соответствует смене режима периодических колебаний на режим квазипериодических колебаний. Квазипериодичность с колебаниями k различных частот связана с наличием в спектре показателей Ляпунова k нулевых показателей, в то время как остальные $\lambda_l < 0$.

При бифуркации удвоения периода значение мультипликатора $\mu_1 = -1$, при этом на смену устойчивому периодическому решению периода T рождается предельный цикл удвоенного периода: $T_1 \sim 2T$.

Глава 2

МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЯ ДИНАМИЧЕСКОЙ СЛОЖНОСТИ ПАТТЕРНОВ ЭЭГ ПРИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МОЗГА

2.1. Нелинейная динамика паттернов ЭЭГ человека при эпилептическом повреждении мозга

В ходе анализа паттернов ЭЭГ при органическом повреждении мозга, связанном с наличием эпилептических локусов, возникает вопрос о возможности предсказания эпилептических приступов для их медикаментозного купирования. Несмотря на значительные успехи в исследованиях нелинейной динамики эпилептических паттернов ЭЭГ [87–96], продолжаются споры вокруг монофрактальности [1, 7] или мультифрактальности [9, 13] этих паттернов и возможности заранее предсказывать эпилептический приступ по изменению степени фрактальности паттерна. Перспективность таких исследований имеет большое практическое значение для клиники и обусловлена еще и тем, что в работе [97] впервые была показана возможность использования для этой цели не интракраниальных записей, как это делалось ранее, а ЭЭГ, регистрируемой с поверхности головы. На основе построения фазовых портретов для временных рядов, состоящих из последовательных значений интервалов между пересечениями нуля, и определения различий в структуре этих портретов для интервалов в начале записи ЭЭГ и по мере приближения к приступу была показана возможность выделения преиктального состояния за несколько минут до начала клинических проявлений эпилептического приступа как по интракраниальной ЭЭГ, так и по ЭЭГ, регистрируемой с поверхности головы [98].

Различными авторами [98–101] были предложены алгоритмы распознавания приближающихся пароксизмальных разрядов в ЭЭГ на основе вычисления таких параметров нелинейных временных рядов, как корреляционная размерность и ляпуновские экспоненты. Однако последующие работы показали снижение возможности таких предсказаний вследствие чувствительности предложенных алгоритмов к амплитуде ЭЭГ и появления ложных пред-

сказаний, а также необходимости статистического анализа на основе рандомизированных выборок исходной ЭЭГ [102, 103]. Поэтому исследования возможности использования фрактальных свойств паттернов для предсказания эпилептоформной активности остаются актуальными.

Отметим, что методы определения степени мультифрактальности, примененные к анализу ЭЭГ разными методами, дают противоречивые результаты. Так, в работах [9, 13] показано увеличение степени мультифрактальности во время эпилептического разряда при использовании метода поиска максимумов модулей вейвлет-коэффициентов (WTMM) [64], в то время как при применении метода мультифрактального анализа флуктуаций относительно тренда (MDFa) [66] подобные изменения не обнаруживаются [13]. В связи с этим нами было проведено сравнительное исследование изменений в вейвлетных спектрах и в степени мультифрактальности паттернов ЭЭГ больных парциальной симптоматической эпилепсией до, во время и после эпилептических разрядов, а также при открывании глаз и при гипервентиляции в периоды отсутствия эпилептических разрядов [104, 105]. Отметим, что, в отличие от приступов генерализованной эпилепсии, простые парциальные приступы не всегда связаны с наличием визуально обнаруживаемых иктальных изменений в ЭЭГ, регистрируемой с поверхности головы [106]. Поэтому автоматическое обнаружение прекурсоров эпилептических разрядов в случае парциальной эпилепсии может быть не связано с появлением в эпилептоформной активности четкой структуры комплекса «спайк — медленная волна» с гармониками фундаментальной частоты и тенденцией их уменьшения в конце эпилептического разряда, как это показано, например, для абсанс-эпилепсии [96, 107, 108].

2.2. Вейвлетные спектры паттернов ЭЭГ человека при эпилептическом повреждении мозга

Примеры паттернов ЭЭГ для различных экспериментальных условий («закрытые» или «открытые глаза» и «гипервентиляция»), полученные для пациента, страдающего парциальной эпилепсией височной доли мозга, приведены на рис. 2.1. Открывание глаз или гипервентиляционная нагрузка приводят к небольшому увеличению амплитуды паттерна по сравнению с исходным состоянием закрытых глаз (рис. 2.1, а).

Распределение энергии $|W(a, t_0)|^2$ этих паттернов по частотам показывает наличие множества частот в диапазоне от 1 до 16 Гц с преимущественными максимумами в пределах от 2 до 8 Гц (рис. 2.1, б).

Примеры паттернов ЭЭГ и их локальных вейвлетных спектров, полученные для различных функциональных состояний (преиктальный, иктальный и постиктальный периоды) того же пациента представлены на рис. 2.2. Иктальный период характеризуется значительным повышением амплитуды паттерна по сравнению с преиктальным и постиктальными периодами

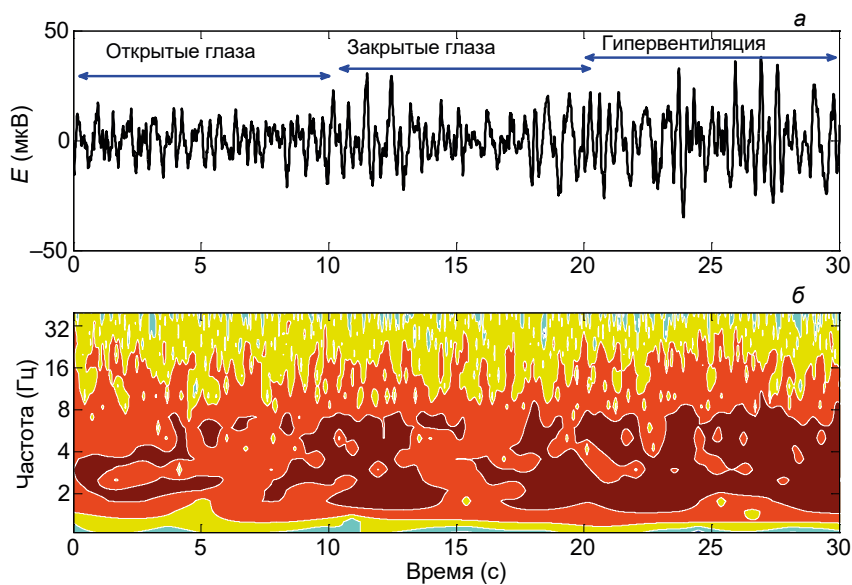


Рис. 2.1. Примеры паттернов ЭЭГ и распределений энергии $|W(a, t_0)|^2$ вейвлетных спектров паттернов ЭЭГ пациента А с эпилептическим повреждением височной доли мозга для различных экспериментальных условий («закрытые» или «открытые глаза» и «гипервентиляция») (отведение Т4)

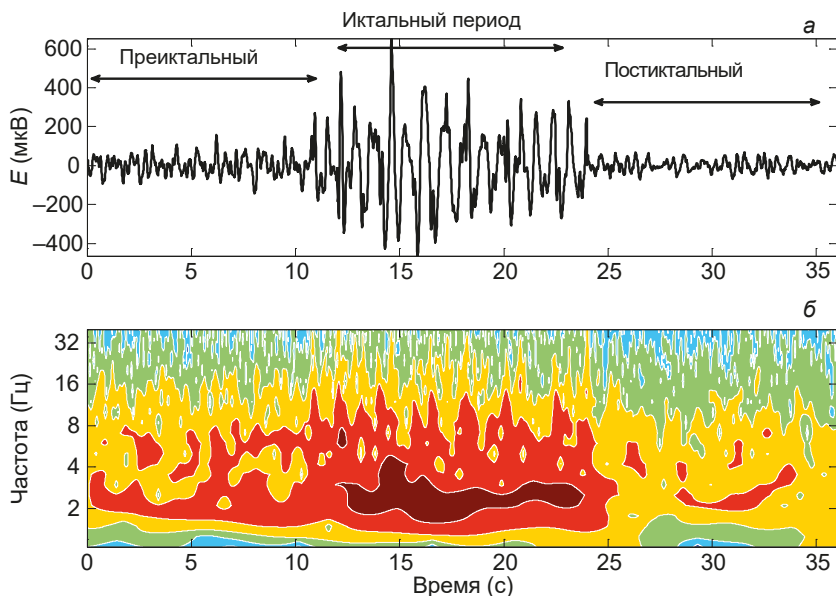


Рис. 2.2. Примеры паттернов ЭЭГ и распределений энергии $|W(a, t_0)|^2$ вейвлетных спектров для различных функциональных состояний (преиктальный, иктальный и постиктальный периоды) того же пациента А с эпилептическим повреждением височной доли мозга (отведение Т4)

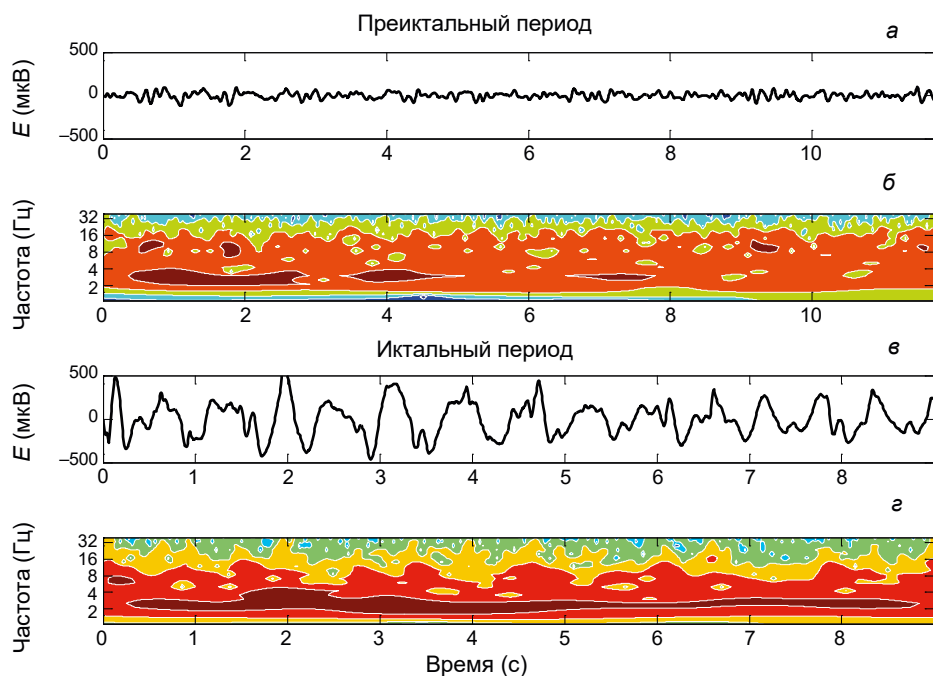


Рис. 2.3. Паттерны ЭЭГ и вейвлетные спектры для пациента А с эпилептическим повреждением височной доли мозга (отведение Т4)

и преимущественной локализацией максимумов частот в диапазоне от 2 до 4 Гц. Локальные спектры в преиктальный и иктальный периоды, приведенные на рис. 2.3 и 2.4 для пациента А с правосторонней височной эпилепсией (отведение Т4) и для пациента В с левосторонней височной эпилепсией (отведение Т3), показывают изменения частотной структуры паттернов в процессе развития эпилептического разряда. Характерным прекурсором эпилептиформной активности в первом случае является появление в преиктальном периоде частот дельта-диапазона, что приводит к значительному вкладу частот этого диапазона в высокоамплитудные эпилептические разряды (рис. 2.3, б). Во втором случае максимумы локальных вейвлетных спектров находятся в дельта- и тета-диапазонах в преиктальный период. Непосредственно перед началом эпилептических разрядов происходит вовлечение дополнительно частот альфа-диапазона, в силу чего эпилептиформная активность полиморфна по частоте (максимумы вейвлетных спектров локализуются как в дельта- и тета-, так и в альфа-диапазонах (рис. 2.4).

Глобальные вейвлетные спектры паттернов ЭЭГ, полученные для различных функциональных состояний двух пациентов А и В, представлены на рис. 2.5.

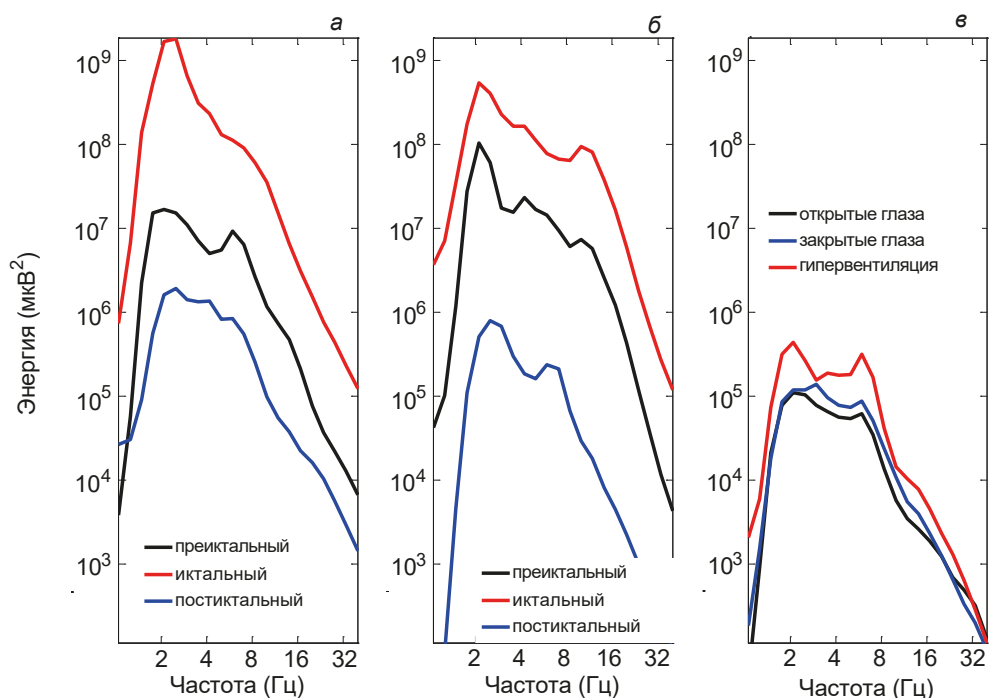


Рис. 2.5. Глобальные вейвлетные спектры паттернов ЭЭГ для различных функциональных состояний: а, в — для пациента А; б — для пациента В

В преиктальный период, предшествующий эпилептическому разряду, энергия сигнала значительно возрастает, достигая в иктальный период максимального значения порядка $E_{\max} = 3 \times 10^7$, почти в 100 раз превышающего значение, полученное в предшествующий преиктальный период ($E_{\max} = 7 \times 10^5$). В постиктальный период величина E_{\max} уменьшается до значения $E_{\max} = 1,6 \times 10^5$. Значения максимума глобальной энергии в преиктальный период превышает значения этого максимума при гипервентиляции ($E_{\max} = 1,6 \times 10^5$).

Следовательно, вычисление глобальной энергии, выполненное отдельно для сегментов «до эпилептического разряда», «во время разряда» и «после разряда», позволяет не только отличить состояние, в котором наблюдается эпилептиформная активность и в котором максимум глобальной энергии в десятки раз превышает максимум энергии для состояния до разряда, но и различить состояния до и после разряда, так как максимумы энергии в этих состояниях также отличаются.

Подобная динамика параметра E_{\max} во время развития эпилептического повреждения наблюдалась в сегментах ЭЭГ всех исследуемых пациентов в отведениях, соответствующих зонам доминантного повреждения мозга [104, 105].

2.3. Мультифрактальные характеристики паттернов ЭЭГ человека при эпилептическом повреждении мозга

Усредненные (по соответствующим сегментам) зависимости скейлинговой экспоненты и экспоненты Гельдера от момента q (кривые $\tau(q)$ и $h(q)$ соответственно) для различных состояний больного эпилепсией представлены на рис. 2.6. Форма кривых указывает на то, что во всех состояниях паттерны ЭЭГ проявляют мультифрактальные свойства. Действительно, монофрактальные временные ряды характеризуются линейной зависимостью $\tau(q)$ скейлинговой экспоненты от момента q (сплошная синяя линия на рис. 2.6, а, б). Напротив, нелинейная зависимость $\tau(q)$ является свойством неоднородного сигнала с мультифрактальными свойствами, которые описываются не одной экспонентой Гельдера, а набором экспонент $h(q)$, зависящих от момента q .

Для сравнения рассмотрим влияние зашумления типично монофрактального сигнала, описывающего движение броуновской частицы. Зашумленный

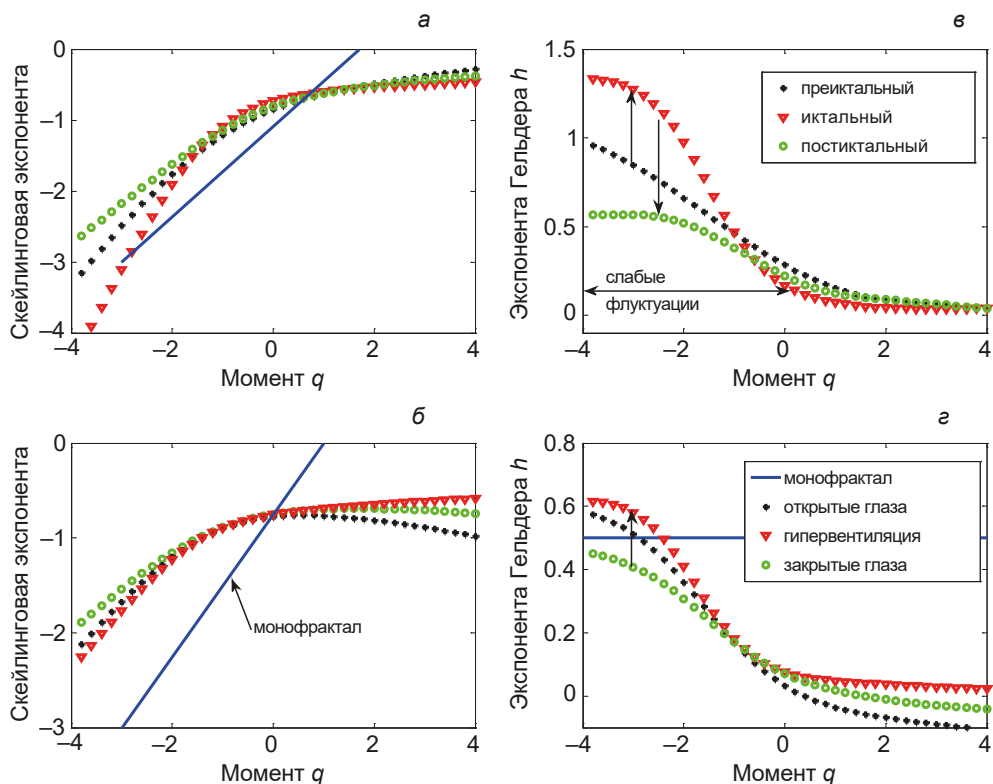


Рис. 2.6. Примеры зависимостей $\tau(q)$ и $h(q)$ для различных функциональных состояний (преиктальный, иктальный и постиктальный периоды, а также «открытые» и «закрытые глаза» и «гипервентиляция») для пациента с эпилептическим повреждением височной доли мозга (отведение Т3)

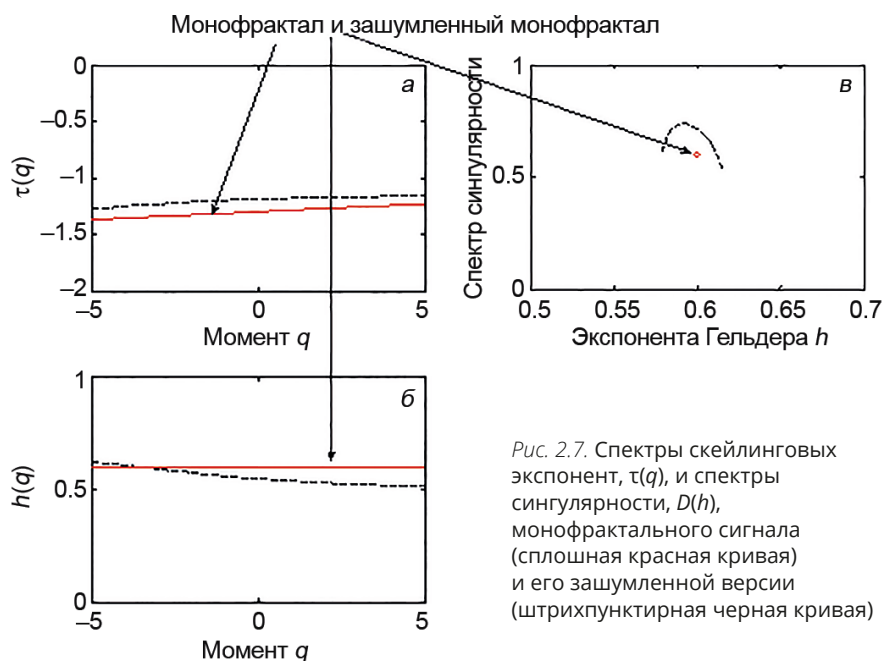


Рис. 2.7. Спектры скейлинговых экспонент, $\tau(q)$, и спектры сингулярности, $D(h)$, монофрактального сигнала (сплошная красная кривая) и его зашумленной версии (штрихпунктирная черная кривая)

сигнал получен суперпозицией броуновского движения и нормально распределенного ряда случайных чисел. Рассматриваемый монофрактальный сигнал характеризуется единственной экспонентой Гельдера $h(q) = 0,6$ (рис. 2.7, б), а спектр скейлинговых экспонент, $\tau(q)$, представляет собой линейную функцию от степени q (рис. 2.7, а). Зашумление монофрактального сигнала приводит к малому отклонению (в пределах от 0,571 до 0,632) от единственной экспоненты Гельдера $h = 0,6$, полученной для броуновского движения. Спектр сингулярности проявляет в этом случае одновершинную форму, которая характеризует кратковременные флуктуации вокруг значения $h = 0,6$ в интервале $\Delta h = 0,03$. Однако малое значение ширины спектра сингулярности и линейная зависимость скейлинговой экспоненты $\tau(q)$ от значения момента q не позволяют считать, что зашумление монофрактального сигнала ведет к потере его монофрактальности. Для монофрактального сигнала спектр сингулярности вырождается в точку (рис. 2.7, в).

В отличие от этого спектры сингулярности $D(h)$ для различных состояний большого эпилепсией, представленные на рис. 2.8, внизу, имеют ширину, превышающую значение 0,5. Форма кривых $D(h)$ указывает на множество фрактальных размерностей с различными значениями экспонент Гельдера, т. е. на мультифрактальность ЭЭГ во всех рассмотренных состояниях.

Особенностью сингулярных спектров является преобладающее влияние слабых флуктуаций, в то время как при сильных флуктуациях при $q > 0$ значения h близки к нулю. Гипервентиляционная проба повышает эффект слабых

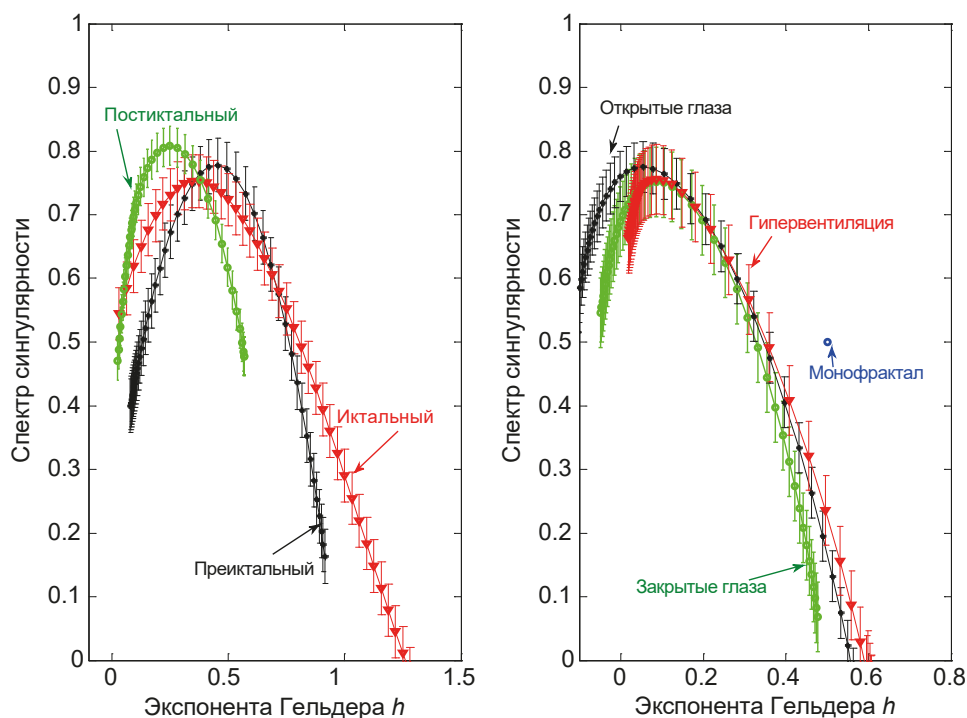


Рис. 2.8. Примеры спектров сингулярностей для различных функциональных состояний (преиктальный, иктальный и постиктальный периоды, а также при открытых и закрытых глазах и гипервентиляции) для пациента с эпилептическим повреждением височной доли головного мозга (отведение Т3)

флуктуаций, сдвигая спектр в сторону больших значений h (рис. 2.8, внизу). Влияние слабых флуктуаций значительно усиливается в периоде, предшествующем эпилептиформной активности, поэтому спектр сингулярности расширяется в сторону отрицательных значений q и больших значений экспонент Гельдера. В иктальном периоде (во время эпилептического разряда) влияние слабых флуктуаций становится еще более заметным. В постиктальном периоде (после эпилептического разряда) ширина спектра сингулярности значительно уменьшается за счет уменьшения влияния слабых флуктуаций. Таким образом, экспоненты Гельдера отличаются до, во время и после эпилептического разряда. Эти различия возникают за счет слабых флуктуаций ($q < 0$).

Отметим, что в состояниях между эпилептическими повреждениями динамика ЭЭГ больного парциальной эпилепсией практически неотличима от динамики ЭЭГ здорового мозга, последовательные значения ЭЭГ антикоррелированы ($h < 0,5$), т. е. характеризуются как паттерны, в которых за большими значениями сигнала с большой вероятностью следуют малые значения, и наоборот.

В период, предшествующий эпилептиформной активности, исходный спектр сингулярностей расширяется, а динамика последовательных значений

ЭЭГ становится как антикоррелированной (при $h < 0,5$), так и коррелированной (при $h > 0,5$). Следовательно, в преиктальный период происходят перестройки, ведущие к возникновению коррелированности последовательных значений ЭЭГ. Это и является причиной роста амплитуды ЭЭГ в иктальный период. Таким образом, мультифрактальный анализ позволяет определить механизм изменений динамической сложности паттернов ЭЭГ при возникновении эпилептического разряда и установить, какие структурные перестройки приводят к увеличению степени мультифрактальности и значительному росту амплитуды сигнала в иктальный период.

Сравнение средних (по трем однотипным сегментам) значений мультифрактальных параметров, полученных для различных состояний одного и того же пациента с парциальной симптоматической эпилепсией, показало, что наибольшие ширина Δh и асимметрия Δ спектра сингулярности определяются для сегментов ЭЭГ, содержащих эпилептические разряды. Наименьшие параметры получены для постиктального периода. Открывание глаз в состоянии покоя и гипервентиляционная проба приводят к небольшому увеличению ширины спектра сингулярности. Подобная динамика мультифрактальных параметров наблюдалась для не менее чем для 89 % лиц с преимущественными повреждениями коры в лобной доле (тест Манна — Уитни, $p = 0,92$) и в височной доле ($p = 0,87$) головного мозга, что позволило нам усреднить сегменты ЭЭГ различных больных для одинаковых функциональных состояний, для того чтобы выявить различия между этими состояниями.

2.4. Анализ возможности автоматического выявления эпилептических разрядов на основе вейвлетных и мультифрактальных характеристик паттернов ЭЭГ

Покажем возможность автоматического выявления эпилептических разрядов на основании анализа вейвлетных и мультифрактальных параметров паттернов ЭЭГ.

В табл. 2.1 приведены средние значения максимума глобальной энергии E_{\max} , ширины спектра сингулярностей Δh и его асимметрии Δ . Усреднение проводилось по данным для пяти пациентов с преимущественными повреждениями в височной доле коры головного мозга, четырех пациентов с повреждениями в лобной доле коры и для семи здоровых лиц. В состоянии с закрытыми глазами для здоровых и больных статистические различия в значениях мультифрактального параметра Δh не обнаруживались ($\Delta = 0,51 \pm 0,06$ и $\Delta = 0,49 \pm 0,05$, тест Манна — Уитни, $p = 0,92$).

Гипервентиляция в состоянии без эпилептических разрядов у больных эпилепсией значимо увеличивала глобальную энергию паттерна ЭЭГ, по сравнению с состоянием закрытых глаз ($E_{\max} = (0,86 \pm 0,07) \times 10^5$ и $E_{\max} = (2,15 \pm 0,31) \times 10^5$, $p = 0,01$), и ширину спектра сингулярностей ($\Delta h = 0,49 \pm 0,05$

Таблица 2.1. Сравнение средних значений мультифрактальных и вейвлетных параметров

Состояние	Глобальная энергия $E_{\max} \times 10^5$	Ширина Δh	Асимметрия Δ
<i>Здоровые лица</i>			
Закрытые глаза	$0,19 \pm 0,04$	$0,57 \pm 0,06$	$0,53 \pm 0,07$
<i>Височная эпилепсия (отведение ТЗ)</i>			
Закрытые глаза	$0,86 \pm 0,07$	$0,49 \pm 0,05$	$0,36 \pm 0,03$
Открытые глаза	$1,65 \pm 0,30$	$0,64 \pm 0,07$	$0,37 \pm 0,03$
Гипервентиляция	$2,15 \pm 0,31$	$0,67 \pm 0,07$	$0,39 \pm 0,04$
Преиктальный период	$10,5 \pm 2,6$	$1,15 \pm 0,11$	$0,52 \pm 0,05$
Иктальный период	430 ± 35	$1,37 \pm 0,15$	$1,03 \pm 0,11$
Постиктальный период	$1,71 \pm 0,29$	$0,51 \pm 0,05$	$0,15 \pm 0,03$
<i>Лобная эпилепсия (отведение F8)</i>			
Закрытые глаза	$1,07 \pm 0,08$	$0,46 \pm 0,05$	$0,31 \pm 0,03$
Открытые глаза	$1,77 \pm 0,36$	$0,59 \pm 0,06$	$0,34 \pm 0,03$
Гипервентиляция	$2,69 \pm 0,45$	$0,73 \pm 0,07$	$0,43 \pm 0,04$
Преиктальный период	$15,7 \pm 3,9$	$1,27 \pm 0,11$	$0,63 \pm 0,05$
Иктальный период	557 ± 46	$1,49 \pm 0,15$	$1,07 \pm 0,11$
Постиктальный период	$2,45 \pm 0,25$	$0,61 \pm 0,05$	$0,24 \pm 0,03$

и $\Delta h = 0,67 \pm 0,07$, $p = 0,04$), достоверно не изменяя его асимметрию $\Delta = 0,36 \pm 0,03$ и $\Delta = 0,39 \pm 0,04$, $p = 0,68$).

Значимые отличия в параметрах Δh , Δ и E_{\max} определялись как для периода, в котором наблюдается эпилептическое повреждение, и предшествующего ему периода ($\Delta h = 1,37 \pm 0,15$, $\Delta = 1,03 \pm 0,11$, $E_{\max} = (430 \pm 35) \times 10^5$ и $\Delta h = 1,15 \pm 0,11$, $\Delta = 0,52 \pm 0,05$, $E_{\max} = (10,5 \pm 2,6) \times 10^5$, $p = 0,005$), так и для периодов до и после повреждения ($\Delta h = 1,15 \pm 0,11$, $\Delta = 0,52 \pm 0,05$, $E_{\max} = (10,5 \pm 2,6) \times 10^5$ и $\Delta h = 0,51 \pm 0,05$, $\Delta = 0,15 \pm 0,03$, $E_{\max} = (1,71 \pm 0,29) \times 10^5$, $p = 0,009$, тест Манна — Уитни).

Таким образом, мультифрактальные параметры и максимум глобальной энергии вейвлетного спектра могут быть использованы для автоматического различия этих состояний в случае симптоматической парциальной эпилепсии с локализацией эпилептогенного очага в височной доле. В случае локализации очага в лобной доле также получены достоверные различия в вейвлетных и мультифрактальных характеристиках паттернов ЭЭГ в преиктальном и иктальном, а также в преиктальном и постиктальном периодах (табл. 2.1).

Таблица 2.2. Сравнение значений параметров Δh , Δ и E_{\max} для различных электродных отведений в состояниях до и после эпилептического разряда для пациентов с левосторонней или правосторонней височной эпилепсией и лобной эпилепсией

Состояние	Левосторонняя височная эпилепсия		Правосторонняя височная эпилепсия	
Отведения	T3	T5	T4	T6
<i>Ширина спектра сингулярности Δh</i>				
Преиктальный	1,15 ± 0,11	1,07 ± 0,11	0,70 ± 0,07	1,12 ± 0,19
Постиктальный	0,51 ± 0,05	0,55 ± 0,04	0,23 ± 0,03	0,46 ± 0,07
<i>Асимметрия спектра сингулярности Δ</i>				
Преиктальный	0,52 ± 0,05	0,67 ± 0,07	0,49 ± 0,05	0,59 ± 0,06
Постиктальный	0,15 ± 0,03	0,25 ± 0,03	0,11 ± 0,02	0,14 ± 0,02
<i>Глобальная энергия $E_{\max} \times 10^5$</i>				
Преиктальный	10 ± 2,6	21 ± 5,3	15 ± 4,4	21 ± 5,3
Постиктальный	1,7 ± 0,3	3,7 ± 0,7	2,1 ± 0,5	3,7 ± 0,7
Состояние	левосторонняя лобная эпилепсия		правосторонняя лобная эпилепсия	
Отведения	f3	F7	F4	F8
<i>Ширина спектра сингулярности Δh</i>				
Преиктальный	0,87 ± 0,08	0,81 ± 0,08	0,95 ± 0,09	1,27 ± 0,11
Постиктальный	0,29 ± 0,02	0,31 ± 0,03	0,45 ± 0,04	0,61 ± 0,05
<i>Асимметрия спектра сингулярности Δ</i>				
Преиктальный	0,49 ± 0,05	0,44 ± 0,05	0,54 ± 0,06	0,63 ± 0,05
Постиктальный	0,10 ± 0,01	0,09 ± 0,01	0,11 ± 0,02	0,24 ± 0,03
<i>Глобальная энергия $E_{\max} \times 10^5$</i>				
Преиктальный	21 ± 4,6	17 ± 4,4	9 ± 2,1	15 ± 4
Постиктальный	2,9 ± 0,3	1,8 ± 0,3	1,3 ± 0,6	2,5 ± 0,3

Вариабельность значений ширины и асимметрии спектра сингулярности и максимума глобальной энергии E_{\max} для различных электродных отведений в состояниях до и после эпилептического повреждения мозга представлена в табл. 2.2. Однако, несмотря на вариабельность в значениях параметров, полученных для разных электродных отведений, во всех рассмотренных отведениях обнаруживаются значимые статистические различия ($p < 0,05$) между состояниями в пре- и постиктальные периоды для пациентов с левосторонней или правосторонней височной и лобной эпилепсией. Следовательно, изменения

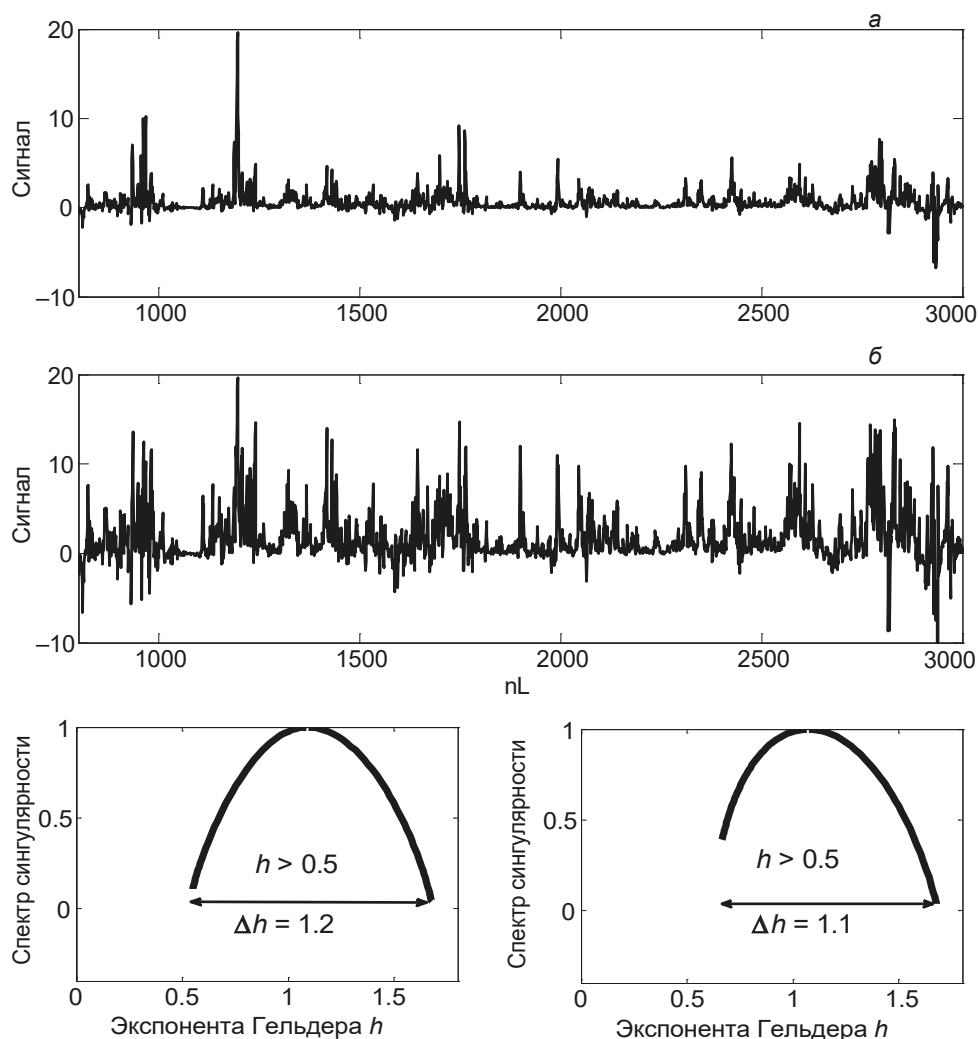


Рис. 2.9. Независимость результатов вычисления ширины спектра сингулярности от амплитуды сигнала

в рассмотренных параметрах позволяют достоверно различать пре- и постик- тальные состояния. Увеличение ширины спектра и глобальной энергии коррелирует с местом преимущественного повреждения мозга.

Отметим, что, в отличие от алгоритмов распознавания приближающихся пароксизмальных разрядов в ЭЭГ на основе вычисления корреляционной размерности и ляпуновских экспонент, метод мультифрактального анализа нечувствителен к амплитуде сигнала, т. е. степень мультифрактальности не зависит от амплитуды ЭЭГ. Например, на рис. 2.9 представлен сигнал (рис. 2.9, а)

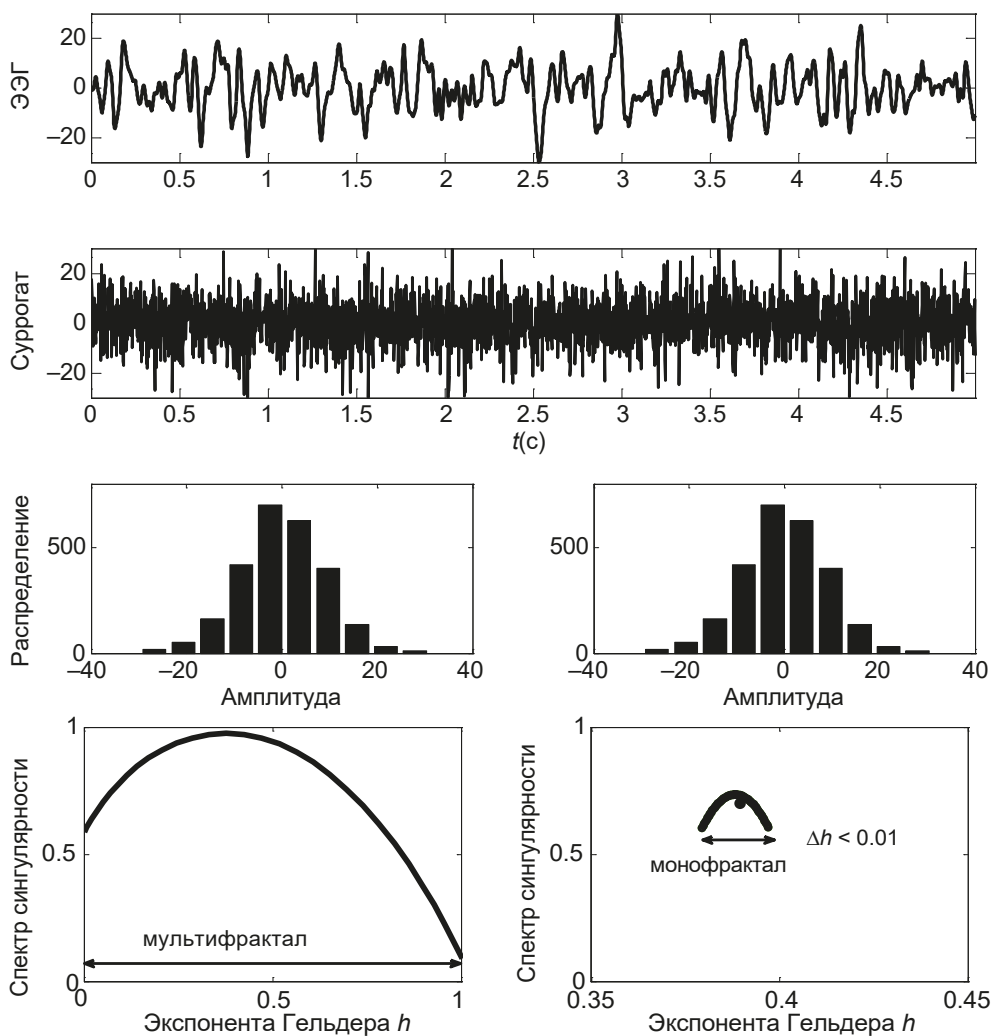


Рис. 2.10. Потеря мультифрактальности сигнала при его рандомизации

и его видоизмененный вариант (рис. 2.9, б), в котором увеличена амплитуда некоторых пиков, но не изменена структура их следования. Как видно из рис. 2.9, положение спектра сингулярности при этом не меняется. Отсюда следует, что вопрос о том, является ли коррелированной или антикоррелированной структура конкретного паттерна ЭЭГ, решается с помощью метода мультифрактального анализа однозначно и не зависит от амплитуды паттерна.

Вторым важным преимуществом метода мультифрактального анализа является то, что рандомизация ЭЭГ приводит к нарушению корреляций последовательных значений и, следовательно, к потере мультифрактальности

паттерна. Например, на рис. 2.10 представлен сигнал ЭЭГ и его рандомизированный вариант, полученный по методу *amplitude adjusted Fourier transform* с сохранением распределений амплитуд сигнала и его суррогатного варианта, однако нарушение корреляций в суррогате приводит к потере мультифрактальности. Это доказывает, что наличие корреляций является внутренним свойством этого сигнала и объясняет то, что ложное распознавание приближающихся пароксизмальных разрядов в ЭЭГ на основе вычисления степени мультифрактальности паттерна при рандомизации ЭЭГ исключено, так как степень мультифрактальности рандомизированной и исходной ЭЭГ будет отличаться.

МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЯ ДИНАМИЧЕСКОЙ СЛОЖНОСТИ ПАТТЕРНОВ ЭЭГ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ КОРРЕКЦИИ ПСИХОГЕННОЙ БОЛИ ПРИ ТРЕВОЖНО-ФОБИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

3.1. Нелинейная динамика паттернов ЭЭГ человека при нарушении функционального состояния мозга, связанного с тревожно-фобическими расстройствами

В настоящее время из-за эмоциональных и информационных перегрузок отмечается рост невротических заболеваний, среди которых практически в половине случаев встречаются тревожно-фобические расстройства [109]. Характерными симптомами при таких расстройствах являются повышенная тревожность, нарушение сна, различные фобии и психогенная боль (жалобы на абдоминальные, вертеброгенные и головные боли, не подтверждаемые медицинскими исследованиями).

Известно, что боль психогенной природы сопровождается нарушением функционального состояния мозга, которое проявляется в нарушении связей между корой и подкорковыми структурами на различных уровнях (таламическом, гипоталамическом или стволовом) [110]. При этом клиницисты отмечают трудности в фармакотерапии таких нарушений [111]. Поэтому наряду с разработкой новых безопасных лекарственных препаратов в настоящее время актуальной является разработка психотерапевтических методик по преодолению болевых симптомов. В работах [112, 113] отмечена положительная роль психорелаксационной методики для снятия боли. Одна из таких методик разработана В. А. Ишиновой в Научно-практическом центре реабилитации им. Г. А. Альбрехта [112, 114] и применялась автором методики в настоящей работе.

По этой методике человека просили принять удобное для него положение (сидя или лежа с закрытыми глазами) и сосредоточиться на местах локали-

зации боли. При этом болевые ощущения по ассоциативным системам конвергировались в цветное отражение, возникающее в головном мозге при закрытых глазах [112]. На протяжении сеанса психорелаксации длительностью 20 мин пациенты оценивали изменения интенсивности боли и отслеживали сопутствующую этим изменениям трансформацию цветовых пятен от цветов длинноволновой части спектра к цветам средне- и коротковолновой. Для каждого пациента проводилось от 10 до 20 сеансов. У некоторых пациентов снятие боли происходило уже к двадцатой минуте третьего сеанса, а другим требовалось значительно большее количество сеансов. У здоровых лиц боль вызывалась путем тактильного воздействия на срединную точку между большим и указательным пальцами в течение 10 мин. Исчезновение тактильного болевого ощущения происходило в среднем в течение 3 мин.

Для пациентов с тревожно-фобическими расстройствами ЭЭГ регистрировалась в состоянии ощущения психогенной боли и в состоянии психорелаксации. Данные для контрольной группы здоровых лиц содержали записи в трех состояниях: до болевой стимуляции, во время болевого воздействия и во время релаксации.

Поскольку нарушения функционального состояния мозга, связанные с тревожно-фобическими расстройствами, сопровождаются нарушением структуры паттернов ЭЭГ [110], методы анализа нелинейной динамики паттернов ЭЭГ в процессе психорелаксации позволяют оценить количественные изменения, происходящие в паттернах ЭЭГ при успешной психорелаксации, приводящей к нормализации функционального состояния мозга. С целью оценки эффективности психотерапевтического воздействия для снятия болевого синдрома у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами были применены методы спектрального, вейвлетного и мультифрактального анализов фрагментов ЭЭГ в различных функциональных состояниях (во время ощущения пациентами психогенной боли и во время ее снятия с помощью психорелаксационной методики) [105, 115, 116].

3.2. Спектры Фурье паттернов ЭЭГ человека при тревожно-фобических расстройствах

В серии тестов с применением психорелаксационной методики у здоровых лиц сегменты ЭЭГ в трех состояниях (до болевой стимуляции, во время стимуляции и во время психорелаксации) практически не отличались по спектрам мощности, доминировал альфа-ритм. В состоянии концентрации внимания на болевом ощущении все здоровые лица отмечали ахроматические цвета (черный или серый), а в состоянии психорелаксации — голубой цвет, относящийся к коротковолновой части спектра. Параллельно происходило исчезновение тактильного ощущения боли. Это совпадало с ранее полученными данными, в которых показано, что цветовые образы отражают болевую

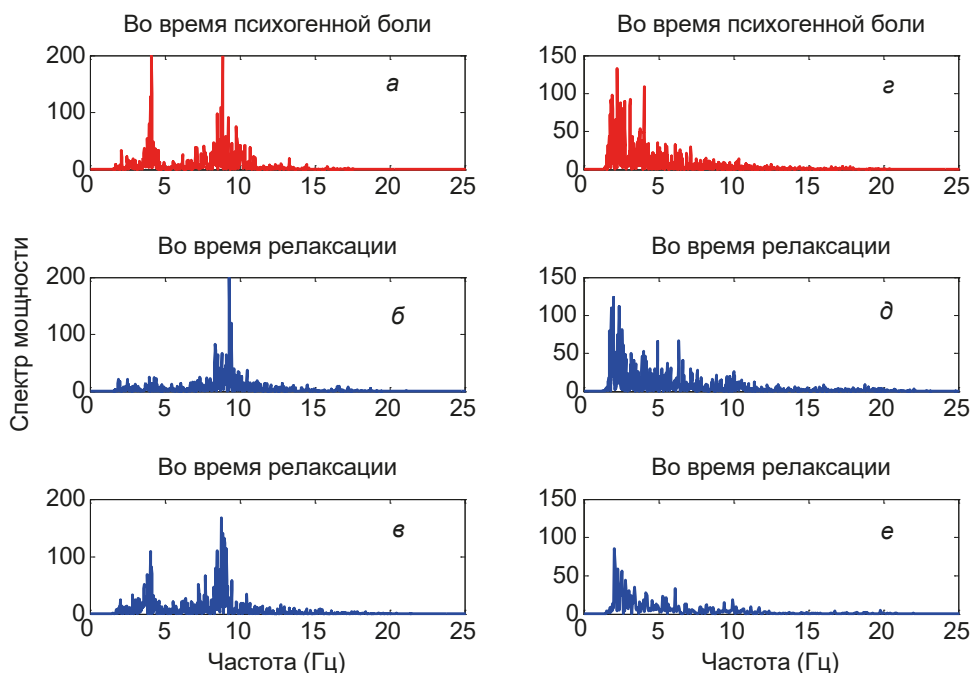


Рис. 3.1. Спектры мощности ЭЭГ человека с тревожно-фобическими расстройствами: а, б, в — из первой группы; г, д, е — из второй группы

симптоматику и наличие психоэмоционального напряжения [117, 118]. Ранее в работах [112, 114] было выявлено, что психотерапевтическое воздействие, снижающее это напряжение, сопровождается достоверным увеличением восприятия цветов коротковолновой части спектра.

Пациенты с тревожно-фобическими расстройствами были распределены на основании спектров мощности ЭЭГ по двум группам. В ЭЭГ пациентов первой группы при болевом ощущении в спектрах мощности на фоне хорошо выраженного альфа-ритма, отражающего оптимальные корково-подкорковые взаимоотношения [119], регистрировалась тета-активность (рис. 3.1, а), свидетельствующая о повышении неустойчивости нейродинамических процессов мозга [120]. Во время психорелаксации уровень тета-активности в затылочных отведениях падал у 45 % пациентов группы (рис. 3.1, б), а у 55 % — тета-активность сохранялась как в лобных, так и в затылочных отведениях (рис. 3.1, в). При этом улучшение психологического состояния не всегда коррелировало с уменьшением тета-активности. Иными словами, значимых изменений в улучшении психологического состояния по спектральному анализу ЭЭГ выявлено не было. Полное устранение болевого ощущения наблюдалось только у лиц, у которых цветочные пятна трансформировались в голубой цвет (61 % пациентов первой группы). У 39 % больных этой группы во время концентрации

на болевом ощущении наблюдались преимущественно хроматические цвета длинноволновой части спектра (красный, желтый), и эти цвета сохранялись во время психорелаксации.

Во всех спектрах ЭЭГ второй группы пациентов наблюдалось значительное подавление альфа-составляющей ЭЭГ вплоть до полного ее исчезновения и появление низкоамплитудных нерегулярных тета-волн. Таким образом, для пациентов второй группы тета-активность преобладала во всех состояниях (рис. 3.1, *з, д, е*). Это сопровождалось еще большей неустойчивостью нейродинамических процессов, повышением процессов возбуждения и усилением психоэмоционального напряжения. При психорелаксации трансформация ахроматических темных цветовых пятен не наблюдалась для 81 % пациентов второй группы. У 19 % пациентов ахроматические темные цвета изменялись на длинноволновые красный или оранжевый. Оба случая не были характерны для здоровых лиц и сопровождалось отсутствием улучшения психофизиологического состояния пациента.

3.3. Вейвлетные спектры паттернов ЭЭГ человека при тревожно-фобических расстройствах

На основании вейвлетного анализа были оценены энергетические характеристики паттернов ЭЭГ до, во время и после психотерапевтического воздействия. Примеры распределений энергии $|W(a, t_0)|^2$ и глобальных вейвлетных спектров фрагментов ЭЭГ здорового человека приведены на рис. 3.2.

Во время болевого воздействия максимум глобального спектра E_{\max} возрастает практически в три раза ($E_{\max} = 6,9 \times 10^4$ вместо $E_{\max} = 1,95 \times 10^4$), а во время релаксации снижается до значения $E_{\max} = 4 \times 10^4$, оставаясь в пределах одного и того же частотного.

При ощущении психогенной боли пациент из первой группы с тревожно-фобическими расстройствами в глобальном вейвлетном спектре наблюдал два максимума на частотах альфа- и тета-диапазонов ($E_{\max} = 4 \times 10^5$ и $E_{\max} = 5,1 \times 10^5$) (рис. 3.3).

Во время релаксации у пациента А из первой группы значение максимума глобальной энергии на частоте альфа-диапазона уменьшалось до величины $E_{\max} = 4,2 \times 10^4$, а у пациента В — до величины $E_{\max} = 0,95 \times 10^4$. Значение максимума энергии на частоте тета-диапазона уменьшалось до величин $E_{\max} = 1,5 \times 10^4$ и $E_{\max} = 0,5 \times 10^4$ (см. рис. 3.3).

У 45 % пациентов первой группы глобальная энергия в затылочных отведениях во время релаксации уменьшалась в десятки раз, и тета-активность заметно снижалась, а у 55 % пациентов этой группы, несмотря на большее снижение глобальной энергии, тета-активность сохранялась. Улучшение психофизиологического состояния не всегда коррелировало с уменьшением глобальной энергии, поэтому значимых изменений в улучшении психологического состо-

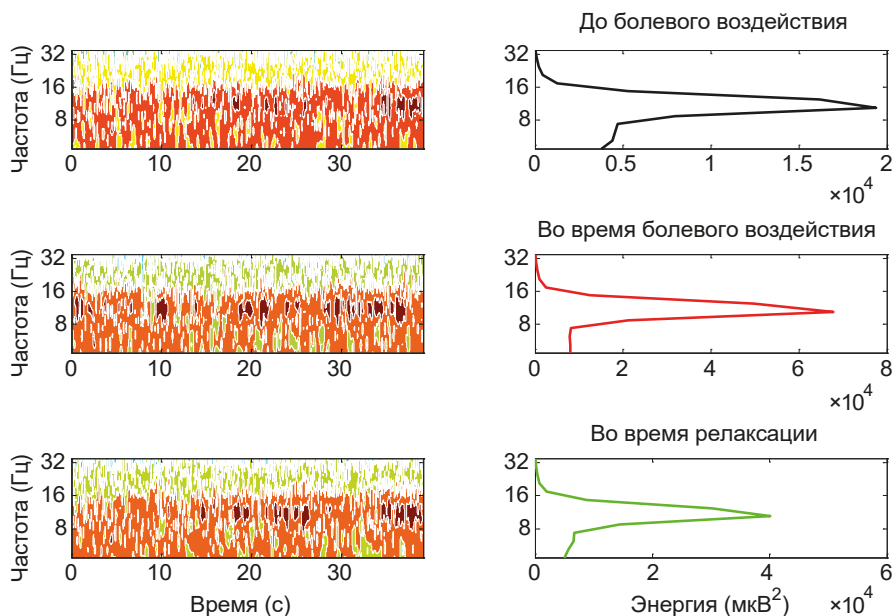


Рис. 3.2. Примеры распределений энергии $|W(a, t_0)|^2$ и глобальных вейвлетных спектров фрагментов ЭЭГ в различных состояниях здорового человека (отведение Qz)

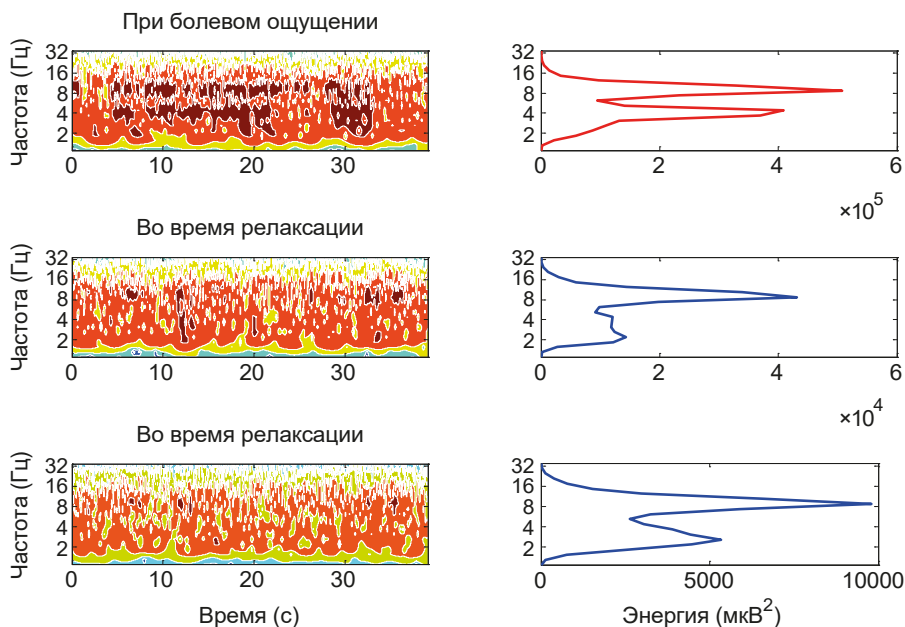


Рис. 3.3. Примеры распределений энергии $|W(a, t_0)|^2$ и глобальных вейвлетных спектров фрагментов ЭЭГ в различных состояниях человека с тревожно-фобическими расстройствами из первой группы (отведение Qz)

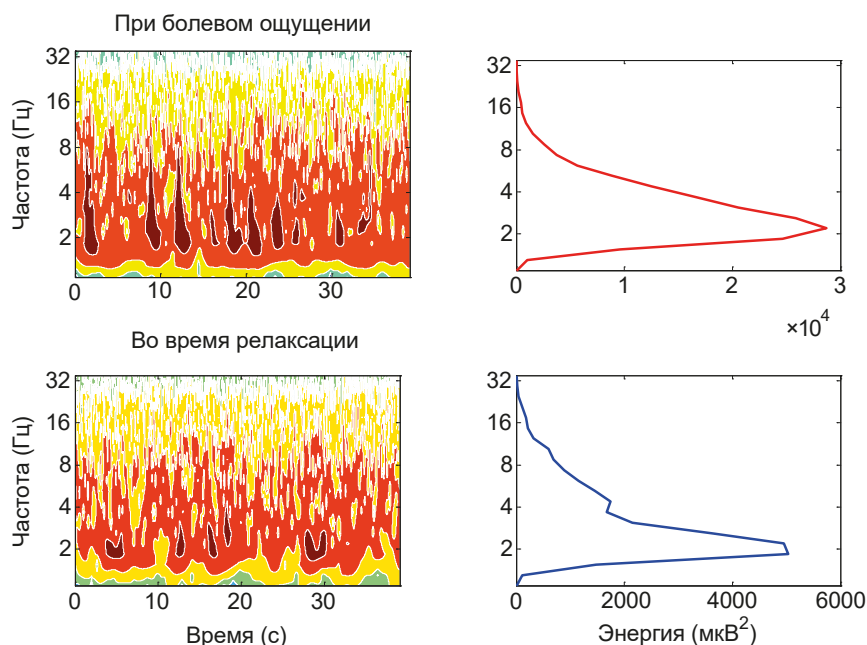


Рис. 3.4. Примеры распределений энергии $|W(a, t_0)|^2$ и глобальных вейвлетных спектров фрагментов ЭЭГ в различных состояниях человека с тревожно-фобическими расстройствами из второй группы (отведение Qz)

яния по вейвлетному анализу ЭЭГ, так же как и по спектральному анализу, выявлено не было.

При ощущении психогенной боли пациент А из второй группы с тревожно-фобическими расстройствами в глобальном вейвлетном спектре наблюдал один максимум на частотах тета-диапазона $E_{\max} = 2,96 \times 10^4$, а во время релаксации это значение уменьшалось до величины $E_{\max} = 0,51 \times 10^4$ (рис. 3.4).

Во время релаксации у всех пациентов второй группы глобальная энергия в затылочных отведениях уменьшалась более чем в 10 раз, т. е. тета-активность заметно снижалась, однако это не сопровождалось улучшением их психофизиологического состояния.

Таким образом, показано, что использование параметра E_{\max} вейвлетного спектра позволяет достоверно различать состояния, связанные с эпилептическими разрядами, и состояния, им предшествующие, но не дает возможности надежно оценить эффективность психорелаксационной методики по устранению психогенной боли у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами.

3.4. Мультифрактальные характеристики паттернов ЭЭГ человека при тревожно-фобических расстройствах

Рассмотрим, позволяют ли мультифрактальные характеристики различать фрагменты ЭЭГ в исследуемых функциональных состояниях.

Усредненные (по соответствующим сегментам) мультифрактальные зависимости $h(q)$ и спектры сингулярностей $D(h)$ для различных функциональных состояний здорового человека (до болевой стимуляции, во время болевого воздействия и после него) показаны на рис. 3.5.

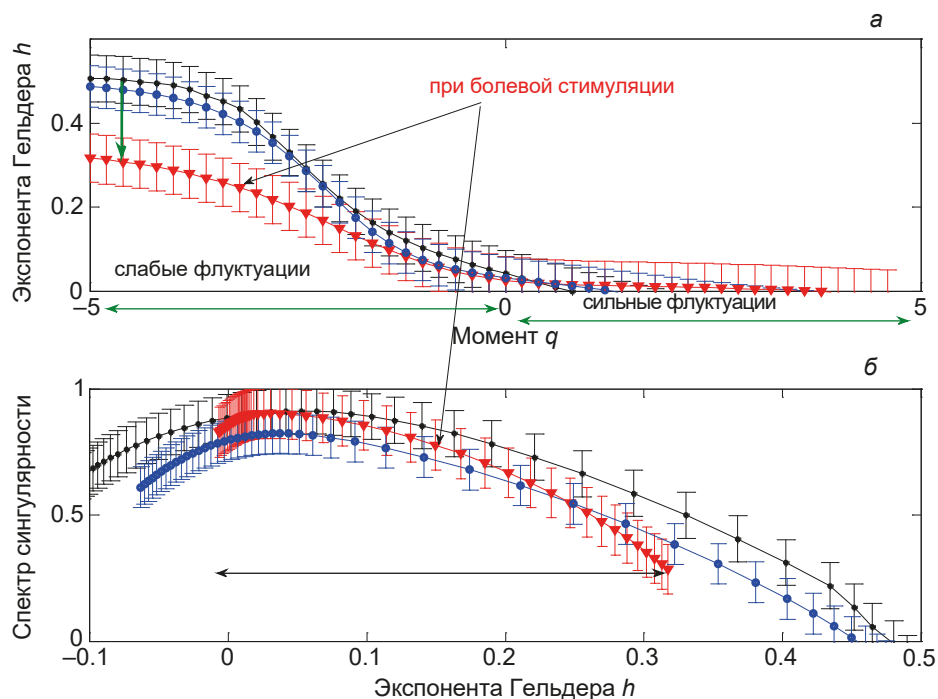


Рис. 3.5. Зависимости $h(q)$ и спектры сингулярностей для трех состояний здорового человека (отведение Qz): до болевой стимуляции кривые отмечены черным цветом; во время болевого воздействия — красным; во время релаксации — голубым

Во время болевой стимуляции наблюдается уменьшение мультифрактальных параметров: максимального значения экспоненты Гельдера до величины $h_{\max} = 0,31 \pm 0,05$ и ширины спектра сингулярности до величины $\Delta h = 0,35 \pm 0,06$, а во время психорелаксации происходит восстановление этих параметров практически до прежних значений (см. рис. 3.5). Во всех трех состояниях $h_{\max} < 0,5$, т.е. спектр сингулярности соответствует антикоррелированной динамике последовательных значений ЭЭГ (когда за малым значением сигнала следует большое значение, и наоборот). Уменьшение величины h_{\max}

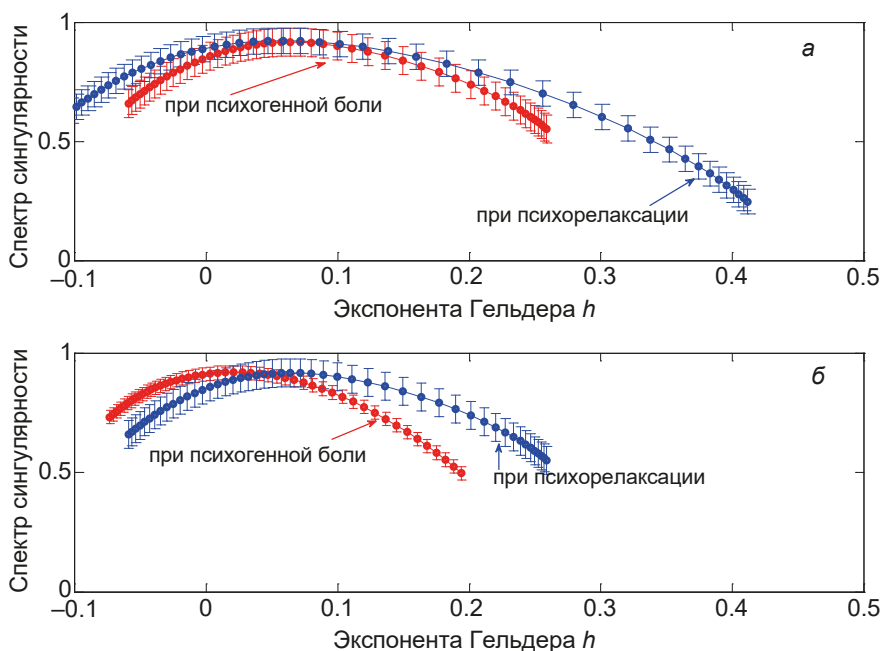


Рис. 3.6. Примеры спектров сингулярностей у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами из первой группы: красным цветом — во время ощущения психогенной боли; голубым — во время релаксации

при болевой стимуляции свидетельствует о повышении степени антикоррелированности паттерна (сигнал становится менее гладким и более сингулярным), а последовательные значения ЭЭГ — более случайными.

Уменьшение ширины спектра сингулярности во время болевой стимуляции подтверждает снижение степени мультифрактальности сигнала и, следовательно, снижение степени его неоднородности. Это уменьшение происходит за счет сокращения вклада слабых флуктуаций (при $q < 0$, $h > 0$), в то время как при сильных флуктуациях (при $q > 0$) сигнал становится монофрактальным (однородным по скейлинговым характеристикам), и спектр сингулярностей превращается в точку ($h = \text{const}$). Подобная динамика изменений мультифрактальных параметров была характерна не менее чем для 90 % лиц из каждой обследуемой группы, что позволило нам применить стандартную методику усреднения по паттернам всех тестируемых в данной группе [105].

Типичные усредненные (по соответствующим сегментам) спектры сингулярностей во время ощущения психогенной боли и во время релаксации у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами из первой группы представлены на рис. 3.6. При ощущении психогенной боли пациентами этой группы ширина спектра сингулярностей оказалась меньше значений, полученных для здоровых лиц (рис. 3.5 и 3.6 — данные для одного и того же заты-

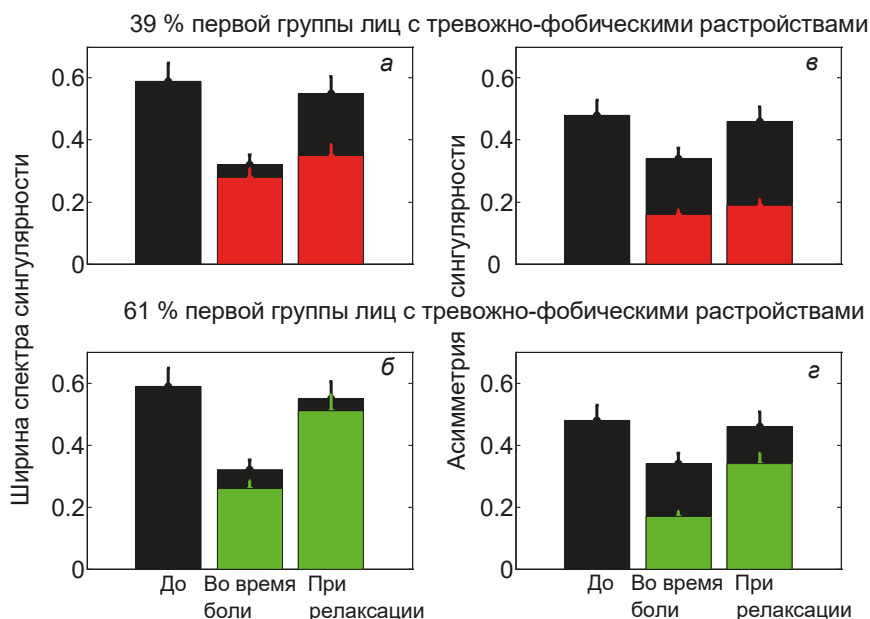


Рис. 3.7. Мультифрактальные параметры (ширина и асимметрия спектра сингулярности) во время ощущения психогенной боли у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами из первой группы: черный цвет соответствует значениям мультифрактальных параметров для здоровых испытуемых; красный и зеленый — для лиц с тревожно-фобическими расстройствами

лочного отведения Oz). Во время релаксации значение ширины спектра сингулярности в большей степени увеличивается для примера, представленного на рис. 3.6, а, чем на рис. 3.6, б.

Отметим, что, как и для паттернов ЭЭГ здоровых лиц, у пациентов первой группы максимальная величина экспоненты Гельдера $h_{\max} < 0,5$, что означает, что спектр сингулярности также соответствует антикоррелированной динамике последовательных значений ЭЭГ. Однако значения экспонент Гельдера меньше для этой группы пациентов, чем для здоровых лиц. Следовательно, степень антикоррелированности последовательных значений ЭЭГ для лиц с тревожно-фобическими расстройствами больше, чем для здорового человека.

Сравнительные данные значений мультифрактальных параметров для здоровых лиц и лиц первой группы больных представлены на рис. 3.7. У 61 % пациентов первой группы оба мультифрактальных параметра (ширина и асимметрия спектра сингулярности) значительно возросли во время релаксации (рис. 3.7, б, г), то время как у 39 % лиц эти параметры изменялись незначительно (рис. 3.7, а, в). Это совпадало с полным устранением болевого ощущения у 61 % пациентов исследуемой группы. Таким образом, улучшение функционального состояния пациентов первой группы (устранение болевого

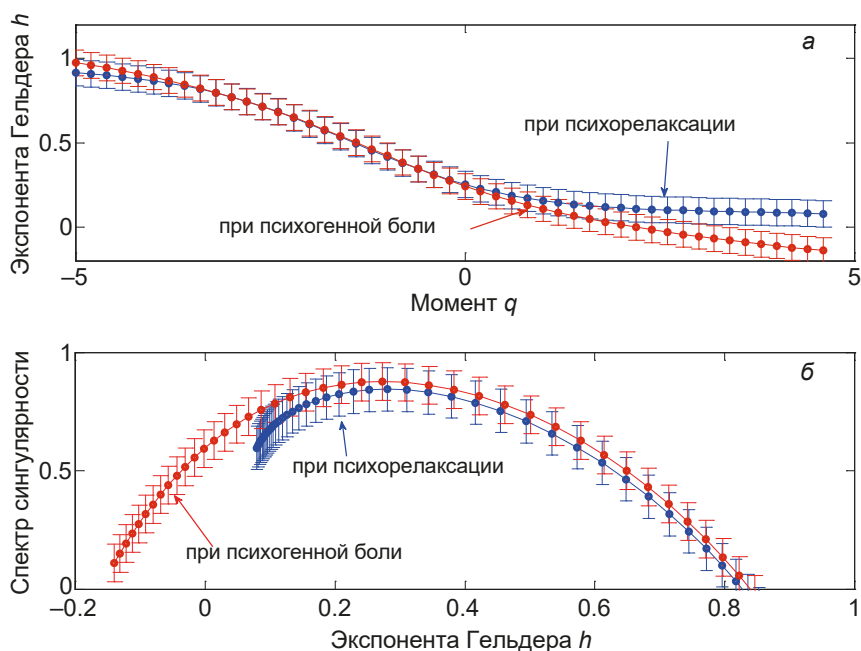


Рис. 3.8. Примеры зависимостей $h(q)$ и спектров сингулярностей у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами из второй группы: красные кривые — во время ощущения психогенной боли; голубые — во время релаксации (данные для затылочного отведения Oz)

синдрома) соответствовало уменьшению степени антикоррелированности последовательных значений ЭЭГ в исследуемых отведениях.

Типичные примеры мультифрактальных зависимостей $h(q)$ и спектров сингулярностей у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами из второй группы во время ощущения психогенной боли и во время релаксации представлены на рис. 3.8. Во время ощущения психогенной боли пациентом из второй группы максимальное значение экспоненты Гельдера и ширина спектра сингулярности значительно больше значений этих параметров, полученных для здорового человека ($h_{\max} = 0,98 \pm 0,09$, $\Delta h = 0,95 \pm 0,08$). Следовательно, степень мультифрактальности последовательных значений ЭЭГ для этого пациента значительно превышает эту величину для здорового тестируемого. Спектр сингулярностей ($-0,15 < h < 0,82$) во время болевого ощущения соответствует как коррелированной ($h > 0,5$), так и антикоррелированной ($h < 0,5$) динамике. Во время релаксации ширина спектра сингулярностей уменьшается за счет снижения вклада сильных флуктуаций (при $q > 0$ и $h < 0,25$), при которых гельдеровские экспоненты остаются постоянными (см. рис. 3.8, а), а спектр вырождается в точку (см. рис. 3.8, б). Однако в целом степень мультифрактальности остается высокой, и спектр сингуляр-

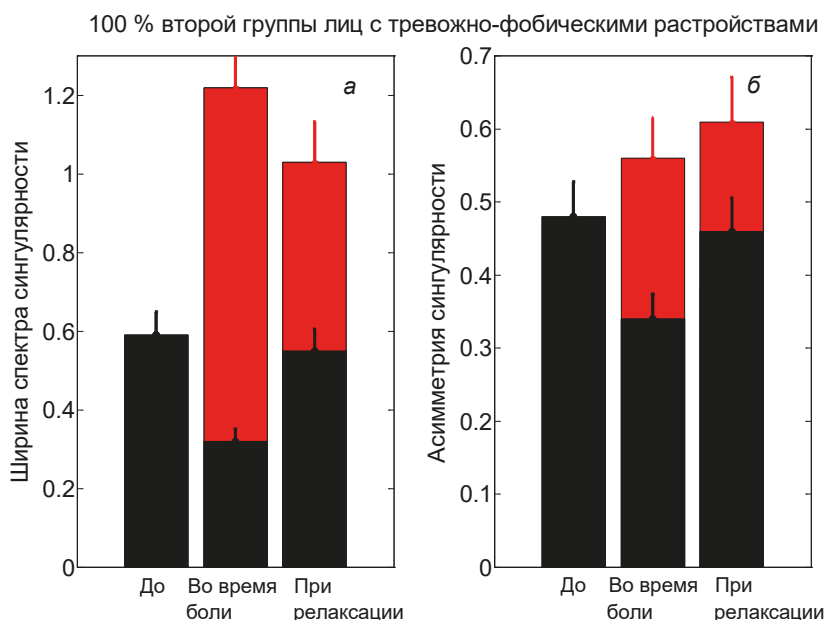


Рис. 3.9. Мультифрактальные параметры (ширина и асимметрия спектра сингулярности) у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами из второй группы во время ощущения психогенной боли и релаксации (черный цвет — мультифрактальные параметры здоровых испытуемых; красный — лиц с тревожно-фобическими расстройствами)

ностей соответствует как коррелированной, так и антикоррелированной динамике. Асимметрия спектра сингулярности во время релаксации возрастает (см. рис. 3.8, б).

Во время ощущения психогенной боли мультифрактальные параметры (ширина и асимметрия спектра сингулярности) у всех пациентов второй группы превосходят значения этих параметров, полученных для здоровых лиц (рис. 3.9). Во время релаксации у пациентов анализируемой группы ширина спектра сингулярности уменьшалась, а асимметрия спектра сингулярности возрастала за счет смещения спектра в область положительных значений экспонент Гельдера, где основной вклад вносят слабые флуктуации. Однако значения мультифрактальных параметров по-прежнему превышали значения, характерные для паттернов ЭЭГ здорового человека. Это коррелировало с отсутствием устранения болевого ощущения при релаксации у 100 % тестируемых больных.

3.5. Анализ возможности коррекции тревожно-фобических расстройств на основе вейвлетных и мультифрактальных характеристик паттернов ЭЭГ

Обобщенная информация о средних значениях мультифрактального (Δh) и энергетического (E_{\max}) параметров для здоровых лиц и лиц с тревожно-фобическими расстройствами двух групп исследуемых пациентов, а также о трансформации цветовых ощущений и устранении болевого ощущения или отсутствии такого устранения у тестируемых лиц представлена в табл. 3.1. Данные таблицы показывают, что в первой группе лиц с тревожно-фобическими расстройствами устранение болевого ощущения при релаксации наблюдается у 61 % пациентов группы и совпадает с трансформацией цветовых пятен к коротковолновому голубому цвету, а также коррелирует с возрастанием ширины спектра сингулярности до значений, характерных для здоровых лиц. В паттернах 39 % тестируемых этой группы ширина спектра сингулярности возрастает незначительно во время релаксации, отсутствует трансформация цветовых пятен и болевое ощущение сохраняется.

Таблица 3.1. Сравнение средних значений мультифрактальных и энергетических параметров (Δh и E_{\max}) для здоровых лиц и лиц с тревожно-фобическими расстройствами (отведение Qz, усреднение по числу лиц в группе)

Состояние	Цветовое ощущение	$E_{\max} \times 10^4$	Δh	Устранение болевого ощущения
Здоровые лица (отведение Qz)				
До болевого воздействия		$2,3 \pm 0,3$	$0,59 \pm 0,05$	—
Во время боли	Ахроматический серый	$9,6 \pm 0,9$	$0,32 \pm 0,03$	—
Во время релаксации	Голубой или зеленый	$5,7 \pm 0,6$	$0,55 \pm 0,05$	Да, у 100 % тестируемых
Лица с тревожно-фобическими расстройствами из первой группы (отведение Qz)				
Во время боли	Красный или желтый	$61,5 \pm 5,8$	$0,28 \pm 0,03$	
Во время релаксации	Красный или желтый	$7,7 \pm 0,8$	$0,35 \pm 0,03$	Нет, у 39 % тестируемых
Во время релаксации	Голубой	$5,1 \pm 0,5$	$0,52 \pm 0,06$	Да, у 61 % тестируемых
Лица с тревожно-фобическими расстройствами из второй группы (отведение Qz)				
Во время боли	Ахроматический черный	$4,5 \pm 0,3$	$1,22 \pm 0,11$	—
Во время релаксации	Черный, красный или оранжевый	$0,62 \pm 0,05$	$1,03 \pm 0,10$	Нет, у 100 % тестируемых

Во второй группе лиц с тревожно-фобическими расстройствами устранение болевого ощущения при релаксации не наблюдается у 100 % пациентов группы даже после 20 повторяющихся сеансов применения психорелаксационной методики и обучения пациентов концентрировать свое внимание на болевых ощущениях и устанавливать связи между болевыми ощущениями, цветовыми образами и эмоциональным состоянием. При этом сохраняется коррелированная динамика ($h > 0,5$) последовательных значений ЭЭГ, а спектр сингулярности не приближается к спектру, характерному для здоровых лиц.

Таким образом, устранение болевых симптомов во время психорелаксации у лиц с тревожно-фобическими расстройствами характерно только для пациентов первой группы. При этом устранение боли сопровождается трансформацией цветowych пятен в сторону цветов, наблюдаемых здоровыми людьми, а также изменением значений мультифрактальных параметров в сторону значений, характерных для здоровых лиц.

АНАЛИЗ СПОСОБНОСТИ МОЗГА К УСВОЕНИЮ РИТМА ЗАДАННОЙ ЧАСТОТЫ ПРИ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

4.1. Нелинейная динамика паттернов ЭЭГ человека при нарушении функционального состояния мозга, связанного с сосудистой патологией мозга

Выявление изменений в паттернах ЭЭГ, происходящих при нарушении функционального состояния мозга вследствие сосудистых заболеваний, часто является достаточно сложной задачей. Разнообразие форм паттернов ЭЭГ при нестационарной диффузной активности, возникающей в этих случаях, намного выше, чем в случаях тяжелых органических поражений мозга, приводящих к хорошо выявляемым очаговым нарушениям и пароксизмальным формам ЭЭГ [34, 121, 122]. Именно отсутствие специфичности в паттернах ЭЭГ при диффузной активности существенно затрудняет ее анализ. В связи с этим наряду с анализом фоновых паттернов ЭЭГ клиницисты используют анализ реактивных паттернов с использованием функциональной нагрузки, например ритмической фотостимуляции.

Ритмические световые раздражения могут вызвать ответы в проекционной зрительной коре в виде отдельных затылочных спайков или перестройку электрической активности мозга в соответствии с частотой, равной или кратной частоте подаваемых вспышек (феномен усвоения ритма световых импульсов) [123–125]. При этом ответы на ритмическую фотостимуляцию в виде воспроизведения или отвержения предложенного ритма связаны с уровнем психоэмоциональной возбудимости [126]. У здоровых людей наблюдается относительно слабая реакция усвоения ритма световых импульсов в диапазоне от 8 до 20 Гц, т. е. в полосе собственных частот ЭЭГ, однако отсутствие усвоения ритма не считается отклонением от нормы [127, 128]. Критерием патологии при оценке реакции фотостимуляции считается расширение

диапазона усвоения ритма в сторону как более низких (< 8 Гц), так и более высоких (> 20 Гц) частот [129–131].

При анализе реакции на фотостимуляцию основное внимание обычно уделяется выявлению фотопароксизмальных паттернов с низкими частотами, что указывает, как правило, на патологические изменения функционального состояния нервной системы [132, 133]. Возникновение паттернов в диапазоне бета-частот может также указывать на нарушения функционального состояния [134]. Отмечается также, что пониженный или, наоборот, гиперсинхронизированный альфа-ритм может отражать некоторые функциональные изменения [135].

Значительное внимание в настоящее время уделяется диагностике изменений в возбудимости коры в ответ на ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию [136]. Однако данные о таких изменениях и влиянии серии стимулов разной длительности и частоты противоречивы [136, 137]. Показано также отсутствие значительных изменений в возбудимости коры при различных условиях стимуляции [137].

Выраженность реакции мозга на ритмическую фотостимуляцию определяется несколькими факторами: а) состоянием специфических проводящих путей от сетчатки глаза через таламические ядра в кору; б) возбудимостью и лабильностью корковых нейронов [128, 131, 138, 139]. Анализ нелинейной динамики паттернов ЭЭГ при воздействии ритмической фотостимуляции при нарушениях деятельности ЦНС функционального генеза (цереброваскулярные нарушения, вегетативные дисфункции, вазомоторная головная боль) может иметь большое значение для клинической практики. Это связано прежде всего с тем, что в развитии этих нарушений огромную роль играют широко распространенные провоцирующие факторы, такие как стресс, курение, ожирение, повышенные уровни глюкозы и кровяного давления. Количественное определение степени психоэмоциональной возбудимости на основании реакции мозга на ритмическую фотостимуляцию для лиц с нарушениями функционального состояния, связанными с сосудистой патологией мозга, может позволить избежать в процессе терапии назначения препаратов, имеющих побочный эффект гиперактивации нервной системы. Для этого необходима разработка математического обеспечения, позволяющего анализировать нелинейную динамику фоновых и реактивных паттернов ЭЭГ и находить количественные показатели, определяющие возможности здорового и больного мозга воспроизводить внешний ритм различных частот.

4.2. Анализ фоновых паттернов ЭЭГ человека с сосудистой патологией мозга

У тестируемых пациентов с сосудистой патологией мозга разной степени выраженности (начальные проявления в виде вегетососудистой дистонии, более

выраженные проявления в результате гипертонической болезни и вертебрально-базилярной недостаточности, обусловленной шейным остеохондрозом) визуально выделялись несколько основных типов фоновых паттернов ЭЭГ, отражающих динамическую неустойчивость функционального состояния ЦНС. Первый тип характеризовался доминирующим альфа-ритмом, не искаженным другими составляющими. Такой тип свидетельствовал о нормальных корково-подкорковых взаимоотношениях и регистрировался у всех здоровых лиц и лиц с вегетососудистой дистонией. Для второго типа был характерен доминирующий альфа-ритм, но с разной степенью его «разрушения» тета-, дельта- и бета-составляющими. Подобный тип отмечался у лиц, страдающих гипертонической болезнью. Третий тип характеризовался значительным снижением индекса альфа-ритма вплоть до полного его отсутствия. Это было типично для лиц с вертебрально-базилярной недостаточностью. Второй и третий типы характеризовались как патологические и отражали разный уровень функционального нарушения корково-подкорковых взаимоотношений [131].

Далее фоновые паттерны были проанализированы с помощью вейвлетного анализа, в результате которого были получены количественные оценки энергетических характеристик электрической активности мозга до воздействия световых сигналов определенных частот. Были определены максимумы локальных вейвлетных спектров энергии, отражающие наибольшие значения в мгновенном распределении энергии этих фрагментов. Примеры графических представлений (трехмерных поверхностей $(t_0, f, |W(f, t_0)|^2)$) этих спектров для тестируемых лиц из различных исследуемых групп приведены на рис. 4.1.

Для ЭЭГ здорового человека обнаруживается значительное количество максимумов в диапазоне альфа-ритма, и их величины ($\sim 4 \times 10^4$) в 10 раз превышают максимумы ($\sim 5 \times 10^3$), полученные для лиц из групп с вегетососудистой дистонией, гипертонической болезнью и вертебрально-базилярной недостаточностью.

Глобальные вейвлетные спектры фоновых паттернов ЭЭГ тех же тестируемых, определяющие интегральное распределение энергии сигнала по частотам, показаны на рис. 4.2. Эти спектры демонстрируют наличие выраженного максимума в одном и том же диапазоне в фоновых паттернах здорового человека и больного из группы с вегетососудистой дистонией (частоты альфа-диапазона, 11 и 12,5 Гц соответственно), однако эти максимумы отличаются по величине на два порядка, уменьшаясь для пациента из группы с вегетососудистой дистонией приблизительно в 180 раз (см. рис. 4.1).

Особенностью фоновых паттернов в группе пациентов с гипертонической болезнью является существование нескольких максимумов в тета- и альфа-диапазонах со значениями этих максимумов, приблизительно в 100 раз меньше, чем максимальное значение глобального спектра для здорового человека. Фоновые фрагменты ЭЭГ для лиц с вертебрально-базилярной недостаточностью

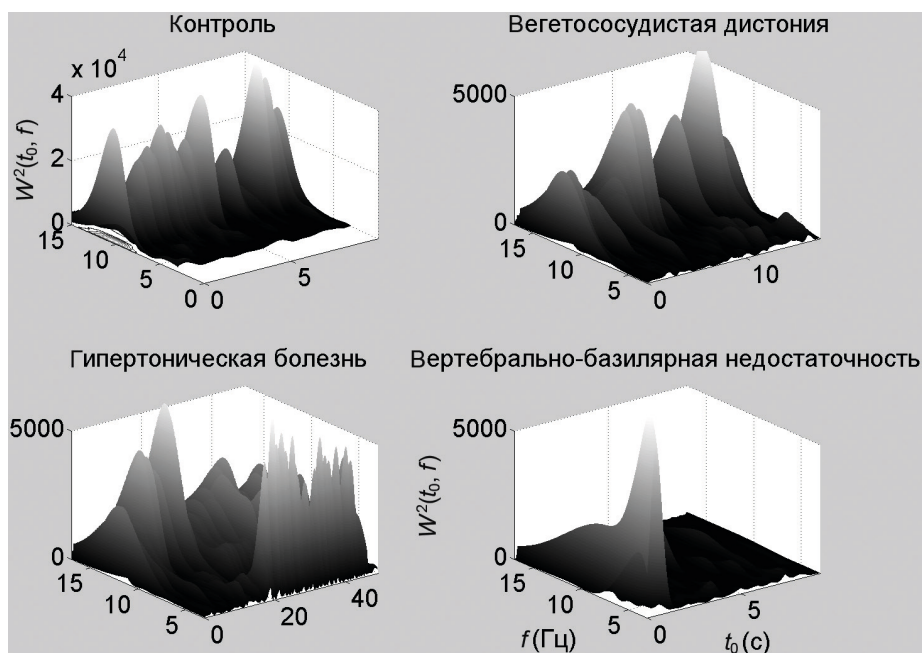


Рис. 4.1. Примеры вейвлетных поверхностей $(t_0, f, |W(f, t_0)|^2)$, определяющих зависимости квадрата модуля $|W(f, t_0)|^2$ вейвлет-преобразования фоновых паттернов ЭЭГ от времени t_0 и частоты f для тестируемых лиц из различных исследуемых групп (отведение Qz)

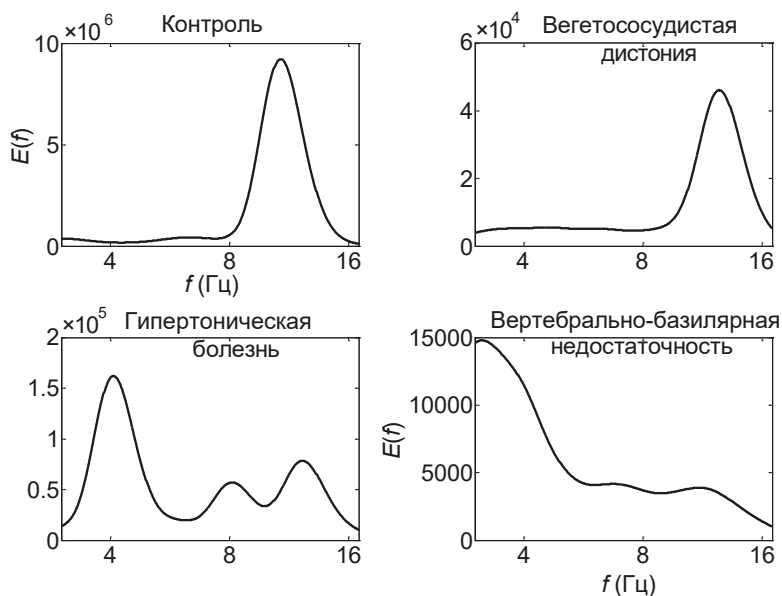


Рис. 4.2. Примеры глобальных вейвлетных спектров фоновых паттернов ЭЭГ (отведение Qz)

характеризуются еще меньшими значениями энергии и максимумами интегральных распределений в дельта-диапазоне.

Средние значения энергетических характеристик фоновых паттернов ЭЭГ, полученных для разных электродных отведений одного тестируемого человека из каждой группы (усреднение проведено по пяти сеансам записей ЭЭГ), представлены в табл. 4.1. Для сравнения средних значений применялся непараметрический тест Фридмана ($p < 0,05$). Данные таблицы свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий в средних значениях максимумов локальных и глобальных вейвлетных спектров ($\max |W(f, t_0)|^2$ и $E_{\max}(f)$ соответственно), вычисленных для трех затылочных отведений в паттернах ЭЭГ лиц из контрольной группы ($p = 0,074 > 0,05$), а также из групп с вегетососудистой дистонией ($p = 0,081 > 0,05$) и гипертонической болезнью ($p = 0,079 > 0,05$). Для лиц с вертебрально-базилярной недостаточностью ($p = 0,049 < 0,05$) обнаруживаются значимые отличия в значениях максимумов для трех затылочных отведений. В связи с этим в дальнейшем мы применили

Таблица 4.1. Сравнение средних значений характеристик фоновых паттернов ЭЭГ: для разных затылочных отведений (усреднение по сеансам записи для каждого тестируемого)

Отведение	$\max W(f, t_0) ^2 \times 10^3$	p	$\max E(f) \times 10^4$	f_0 (Гц)	p
Контрольная группа, тестируемый А					
O1	38 ± 2	0,074	820 ± 31	12,7 ± 0,4	0,064
O2	41 ± 3		860 ± 30	11,5 ± 0,3	
Oz	39 ± 3		845 ± 28	11,9 ± 0,3	
Группа с вегетососудистой дистонией, тестируемый В					
O1	5,1 ± 0,3	0,081	4,7 ± 0,3	11,4 ± 0,2	0,076
O2	5,3 ± 0,4		5,5 ± 0,3	10,8 ± 0,2	
Oz	5,2 ± 0,4		5,1 ± 0,3	11,1 ± 0,3	
Группа с гипертонической болезнью, тестируемый С					
O1	4,9 ± 0,3	0,079	13 ± 0,7	9,5 ± 0,4	0,084
O2	5,0 ± 0,3		16 ± 0,9	11,5 ± 0,3	
Oz	5,1 ± 0,3		14 ± 0,8	10,5 ± 0,3	
Группа с вертебрально-базилярной недостаточностью, тестируемый D					
O1	4,8 ± 0,3	0,049	1,1 ± 0,04	2,4 ± 0,01	0,045
O2	3,4 ± 0,3		1,9 ± 0,05	2,9 ± 0,01	
Oz	4,5 ± 0,3		1,6 ± 0,04	2,5 ± 0,01	

усреднение внутри каждой группы тестируемых и выполнили его для симметричных О1 и О2 отведений.

4.3. Нелинейная динамика реактивных паттернов ЭЭГ: вейвлет-анализ

Аппроксимируем световой сигнал на интервале времени $[t_A, t_B]$ последовательностью k одинаковых гауссовых импульсов, следующих друг за другом с частотой f_C [144].

Пусть каждый импульс имеет ширину $r_0 = 10$ мс. Центры импульсов расположим в точках

$$t_j = t_A + j / f_c, \quad j = 0, \dots, k - 1,$$

где t_A — время включения светового сигнала (время начала первого импульса в последовательности).

Тогда световой сигнал может быть задан следующей функцией:

$$p(t) = \sum_{j=0}^{k-1} \frac{0.5}{r_0 \sqrt{\pi}} \exp \left(-\frac{(t - t_j)^2}{4r_0^2} \right).$$

Пример светового сигнала, состоящего из семи гауссовых импульсов с частотой $f_C = 2$ Гц, приведен на рис. 4.3, а.

Непрерывное вейвлет-преобразование такого сигнала $p(t)$ с использованием вейвлета Морле может быть записано в виде:

$$\begin{aligned} W(f, t_0) &= \pi^{-1/4} \frac{0.5}{r_0 \sqrt{\pi}} \sqrt{f} \sum_{j=0}^{k-1} \int_{-\infty}^{+\infty} \exp(-(t - t_j)^2 / 4r_0^2) \exp(-i2\pi(t - t_0)f) \exp(-0.5(t - t_0)^2 f^2) dt = \\ &= \pi^{-1/4} \frac{\sqrt{f}}{\sqrt{g}} \sum_{j=0}^{k-1} \exp \left(-\left(\frac{f}{4r_0^2} + g \right) (t_j - t_0)^2 + i \frac{2\pi f^2}{g} (t_j - t_0) + \frac{(2\pi r_0)^2 f^3}{g} \right), \end{aligned}$$

где функция $g = 1 + 2(r_0 f)^2$.

Проекция трехмерной вейвлетной поверхности $(t_0, f, |W(f, t_0)|^2)$ на плоскость (t_0, f) , полученная в результате непрерывного вейвлет-преобразования светового сигнала $p(t)$ с частотой $f_C = 2$ Гц, представлена на рис. 4.3, б. Интенсивность окраски пропорциональна величине квадрата модуля $|W(f, t_0)|^2$, белый цвет соответствует максимуму вейвлетной поверхности.

Для того чтобы исследовать динамику увеличения и спада энергии фрагмента ЭЭГ во время действия фотостимула, рассмотрим интегральное распределение энергии вейвлетного спектра этого фрагмента в интервале частот $[f_1, f_2]$:

$$E(t_0) = \int_{f_1}^{f_2} |W(f, t_0)|^2 df.$$

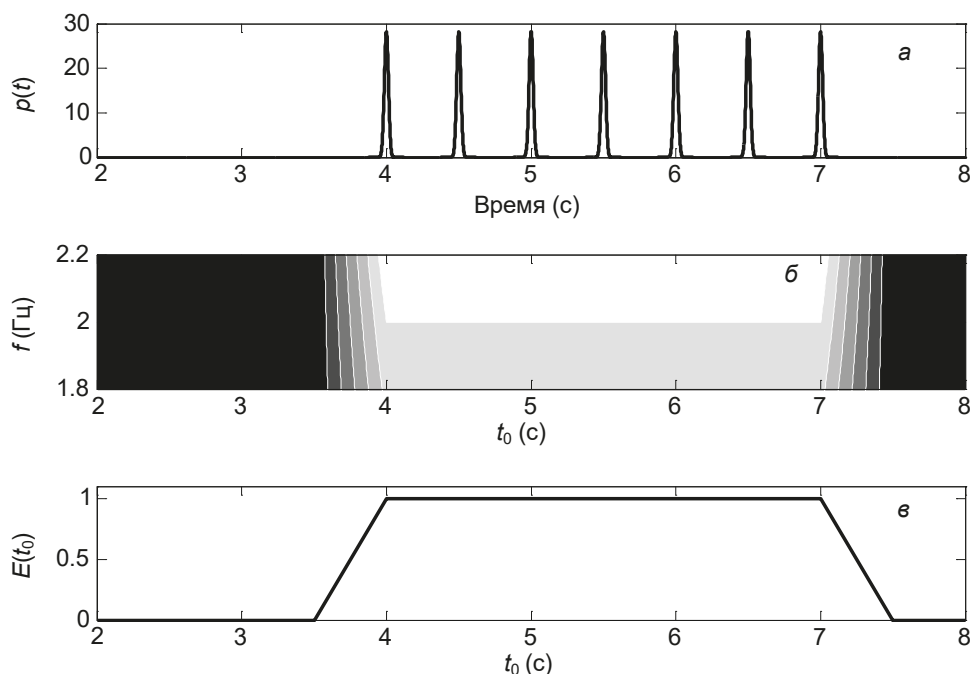


Рис. 4.3. Пример светового сигнала с частотой 2 Гц, состоящего из семи гауссовых импульсов, ширина каждого импульса 10 мс (а); проекция трехмерной вейвлетной поверхности, определяющей квадрат модуля $|W(f, t_0)|^2$ вейвлет-преобразования этого сигнала (б); интегральное распределение энергии вейвлетного спектра фотостимула (в)

Это распределение представляет часть энергии спектра в определенном интервале частот.

Пример интегрального распределения фотостимула

$$E(t_0) = \int_{f_c - \Delta f}^{f_c + \Delta f} |W(f, t_0)|^2 df,$$

описывающего фракцию энергии вейвлетного спектра в узком диапазоне частот $[f_c - \Delta f, f_c + \Delta f]$ вокруг частоты $f_c = 2$ Гц, показан на рис. 4.3, в. Величина $\Delta f = 0,2$ Гц.

На рис. 4.4 приведены два примера нормированных интегральных распределений энергии вейвлетных спектров $e(t_0) = E(t_0) / E_{\max}(t_0)$ для двух сигналов: ЭЭГ и фотостимула, иллюстрирующих динамику изменения энергии паттерна ЭЭГ во время фотостимуляции с частотой f_c .

Представленные интегральные распределения пересекаются в двух точках (t_1, e_1) и (t_2, e_2) . Обозначим через t_m момент времени, в который нормированное интегральное распределение энергии вейвлетного спектра ЭЭГ достигает своего максимального значения во время действия фотостимула.

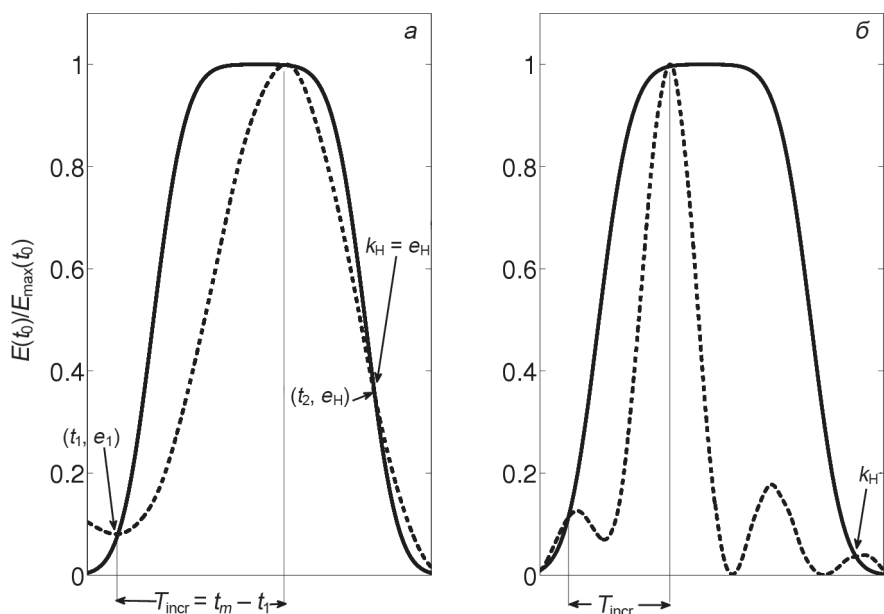


Рис. 4.4. Примеры нормированных интегральных распределений энергии вейвлетных спектров ЭЭГ (штрихпунктирные линии) и фотостимула (сплошные линии)

Вычислим разность времени достижения этого максимума и времени первого пересечения интегрального распределения ЭЭГ с интегральным распределением энергии вейвлетного спектра сигнала фотостимула:

$$T_{\text{incr}} = t_m - t_1.$$

Эта разность может характеризовать время запоминания внешнего ритма определенной частоты, так как чем меньше указанная величина, тем быстрее реакция усвоения ритма [144]. Например, на рис. 4.4, а величина T_{incr} больше, чем на рис. 4.4, б, что говорит в пользу того, что данная частота запоминается быстрее во фрагменте, представленном на рис. 4.4, б.

Величину коэффициента удержания ритма заданной частоты (k_H) можно оценить по второму пересечению интегральных распределений исследуемого сигнала ЭЭГ и сигнала фотостимула [144]:

$$k_H = e_H.$$

Чем меньше эта величина, тем хуже удерживается ритм данной частоты в исследуемом фрагменте ЭЭГ. Например, во втором фрагменте коэффициент k_H меньше, чем в первом фрагменте, в силу чего можно утверждать, что удержание ритма меньше именно для второго фрагмента ЭЭГ (см. рис. 4.4).

Коэффициент усвоения ритма (k_R) в определенном частотном диапазоне $[f_C - \Delta f, f_C + \Delta f]$ может быть определен (рис. 4.5) как отношение максимумов

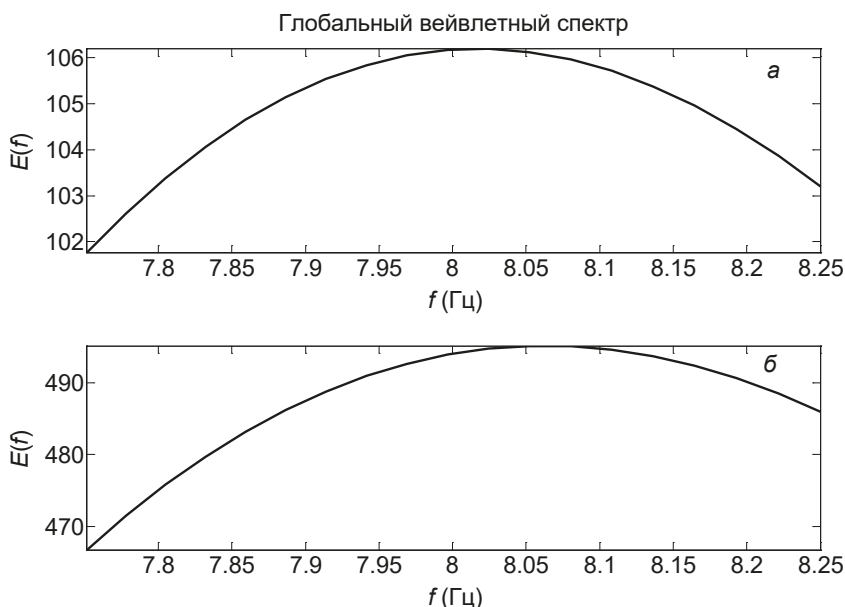


Рис. 4.5. Примеры глобальных вейвлетных спектров энергии ЭЭГ до и во время действия фотостимула частоты $f_c = 8$ Гц

глобальных вейвлетных спектров фрагментов ЭЭГ во время ($E_{\max}(f)_{\text{during}}$) и до ($E_{\max}(f)_{\text{before}}$) действия фотостимула частоты f_c [144]:

$$k_R = E_{\max}(f)_{\text{during}} / E_{\max}(f)_{\text{before}}.$$

При этом чем больше величина k_R , тем лучше воспроизводится ритм внешней частоты. Если $k_R < 1$, то энергия глобального вейвлетного спектра данного частотного диапазона во время фотостимуляции меньше энергии в состоянии покоя, что означает отсутствие нарастания энергии вейвлетного спектра при действии определенного светового сигнала. Анализ изменений в интегральных распределениях $E(f)$ и $E(t_0)$ и использование предложенных коэффициентов k_R , k_H и T_{incr} позволяют получить информацию об отсутствии или наличии воспроизведения внешнего ритма в исследуемых реактивных паттернах ЭЭГ.

Таким образом, алгоритм оценивания параметров реакции усвоения ритмической фотостимуляции состоит из следующей последовательности процедур:

1. Паттерны ЭЭГ в пределах трех временных интервалов (до, во время и после фотостимуляции) фильтруются в узком диапазоне частот $[f_c - \Delta f, f_c + \Delta f]$ вокруг применяемой частоты фотостимуляции f_c .
2. Для этих паттернов вычисляются вейвлетные поверхности в трехмерном пространстве $(f, t_0, |W(f, t_0)|^2)$.

3. Для каждого из трех анализируемых интервалов вычисляются глобальные вейвлетные спектры $E(f)$.
4. На основании этих спектров определяются значения коэффициента k_R усвоения ритма в заданном частотном диапазоне $[f_C - \Delta f, f_C + \Delta f]$.
5. Для паттернов ЭЭГ и сигнала фотостимуляции вычисляются нормированные интегральные распределения энергии вейвлетных спектров $e(t_0) = E(t_0)/E_{\max}(t_0)$.
6. Определяются точки (t_1, e_1) и (t_2, e_2) пересечения полученных интегральных распределений и моменты времени t_m , в которые нормированное распределение паттерна ЭЭГ достигает своего максимального значения.
7. Вычисляются значения коэффициента удержания ритма заданной частоты k_H и время T_{incr} запоминания ритма этой частоты.

Пример отсутствия реакции усвоения ритма частоты 8 Гц показан на рис. 4.6, пример наличия реакции усвоения ритма частоты 12 Гц во фрагментах ЭЭГ здорового человека — на рис. 4.7.

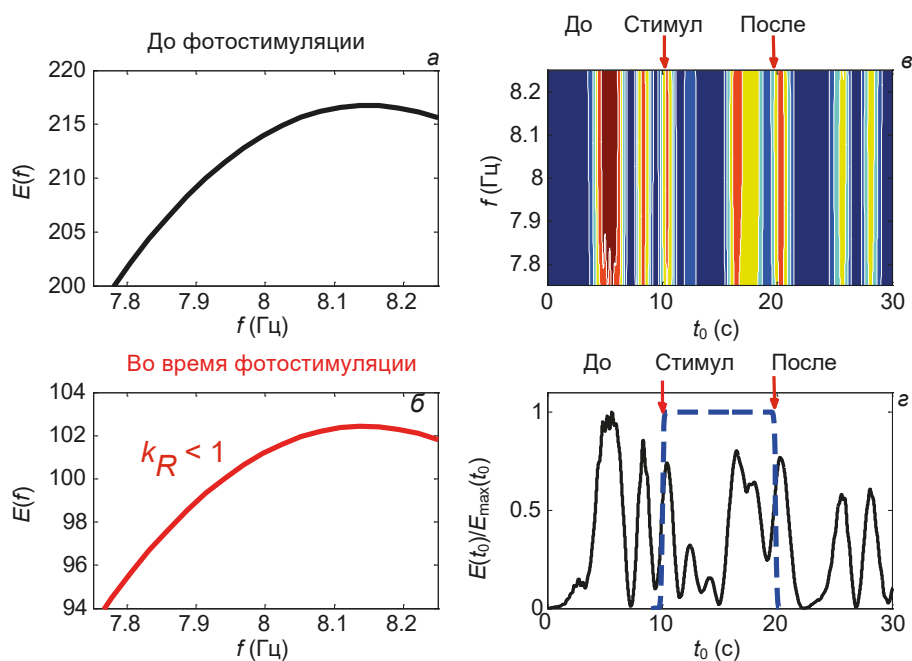


Рис. 4.6. Пример отсутствия реакции усвоения ритма частоты 8 Гц во фрагменте ЭЭГ здорового человека: а, б — глобальные вейвлетные спектры $E(f)$ до и во время действия фотостимула; в — локальный вейвлетный спектр $|W(f, t_0)|^2$ паттерна; г — нормированные интегральные распределения энергии вейвлетных спектров $E(t_0)/E_{\max}(t_0)$ паттерна и фотостимула (сплошная и штрихпунктирная линия)

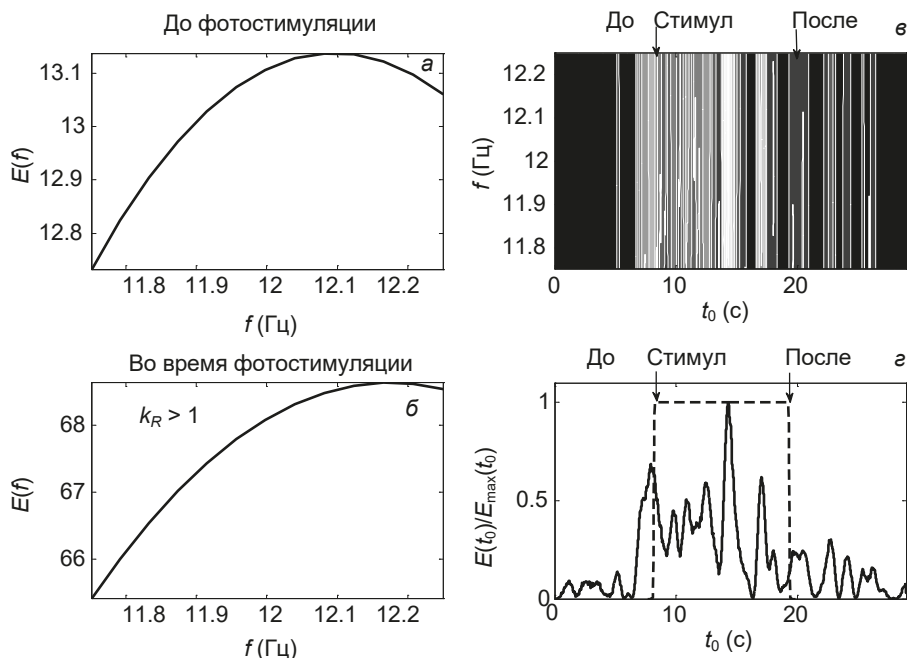


Рис. 4.7. Пример наличия реакции усвоения ритма частоты 12 Гц во фрагменте ЭЭГ здорового человека: а, б — глобальные вейвлетные спектры $E(f)$ до и во время действия фотостимула; в — локальный вейвлетный спектр $|W(f, t_0)|^2$ паттерна; г — нормированные интегральные распределения энергии вейвлетных спектров $E(t_0)/E_{\max}(t_0)$ паттерна и фотостимула (сплошная и штрихпунктирная линия)

Максимум глобального вейвлетного спектра $E(f)$ паттерна ЭЭГ здорового человека меньше во время действия стимула, чем до него (см. рис. 4.6, а, б). Интенсивность окраски полосы проекции вейвлетной поверхности $(t_0, f, |W(f, t_0)|^2)$ на плоскость (t_0, f) , задающей локальный вейвлетный спектр, также максимальна до начала действия фотостимула (см. рис. 4.6, в). Нормированное интегральное распределение энергии вейвлетного спектра $E(t_0)/E_{\max}(t_0)$ фрагмента ЭЭГ также демонстрирует тот факт, что во время действия фотостимула не происходит роста энергии по сравнению с энергией паттерна до начала фотостимуляции (см. рис. 4.6, г). Таким образом, отсутствие реакции усвоения ритма частоты 8 Гц в анализируемом фрагменте ЭЭГ здорового человека оценивается по отсутствию нарастания энергии глобального вейвлетного спектра вблизи частоты фотостимуляции и отсутствию увеличения нормированного интегрального распределения энергии вейвлетного спектра фрагмента ЭЭГ во время действия фотостимула.

Наличие реакции усвоения ритма частоты 12 Гц в другом фрагменте ЭЭГ здорового человека оценивается по нарастанию энергии глобального вейвлетного спектра вблизи частоты фотостимуляции и увеличению нормированного

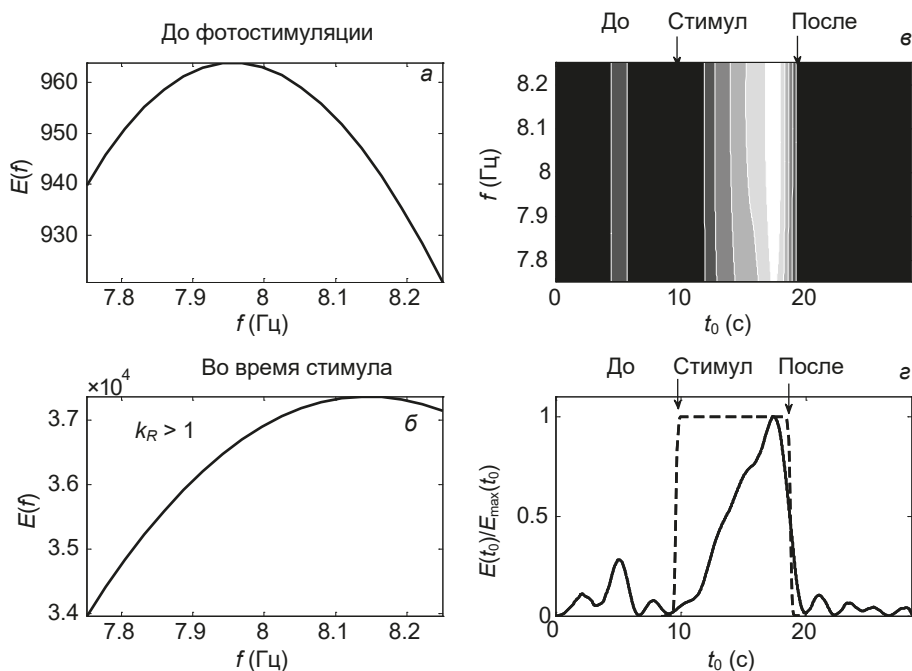


Рис. 4.8. Сильная реакция на частоту 8 Гц у пациента из группы с вегетососудистой дистонией. Медленное нарастание энергии спектра и значительное удержание ритма заданной частоты в данном паттерне

интегрального распределения энергии вейвлетного спектра фрагмента ЭЭГ во время действия фотостимула (рис. 4.7).

Пример выраженной реакции на частоту 8 Гц в паттерне ЭЭГ у человека из группы с вегетососудистой дистонией показан на рис. 4.8. Пример значительной реакции на частоту 8 Гц в паттерне ЭЭГ у человека из группы с вертебрально-базиллярной недостаточностью представлен на рис. 4.9.

Приведенные примеры показывают, что при наличии реакции усвоения заданной частоты фотостимула максимумы полос локальных вейвлетных спектров находятся внутри временного интервала действия стимула. Однако значения этих максимумов и время нарастания энергии вейвлетных спектров различны в этих примерах. Например, для примера, приведенного на рис. 4.8, характерно медленное нарастание энергии вейвлетного спектра фрагмента ЭЭГ вблизи частоты фотостимуляции во время действия фотостимула и большое удержание ритма заданной частоты, в то время как для примера, показанного на рис. 4.9, отмечается быстрое увеличение энергии спектра и слабое удержание ритма.

Реакция усвоения ритма частоты 6 Гц в паттерне ЭЭГ пациента с гипертонической болезнью показывает еще большее удержание ритма заданной частоты (рис. 4.10), чем в примере, приведенном на рис. 4.9.

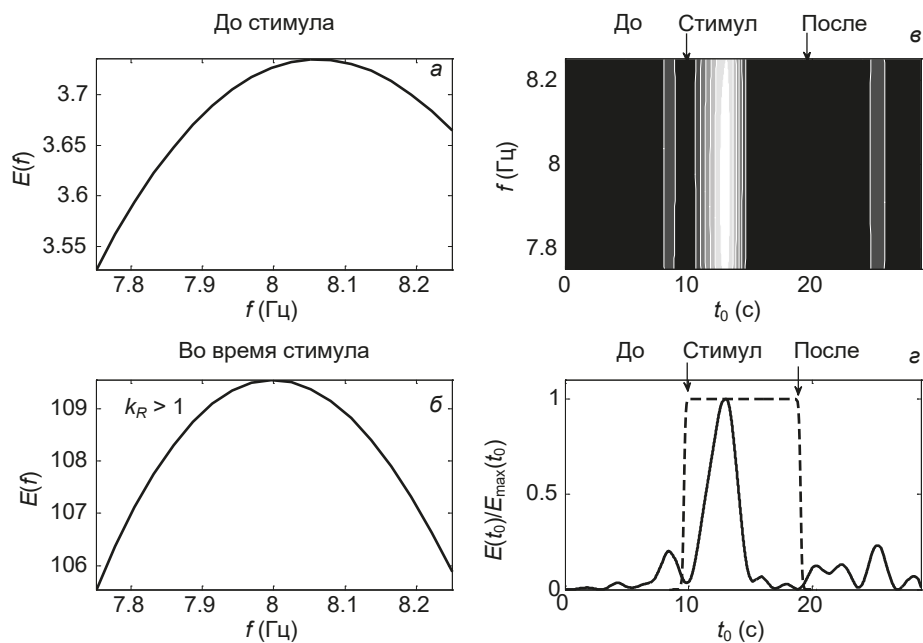


Рис. 4.9. Пример реакции на фотостимуляцию частотой 8 Гц у пациента из группы с вертебрально-базиллярной недостаточностью. Быстрое нарастание энергии спектра и слабое удержание ритма заданной частоты в данном паттерне

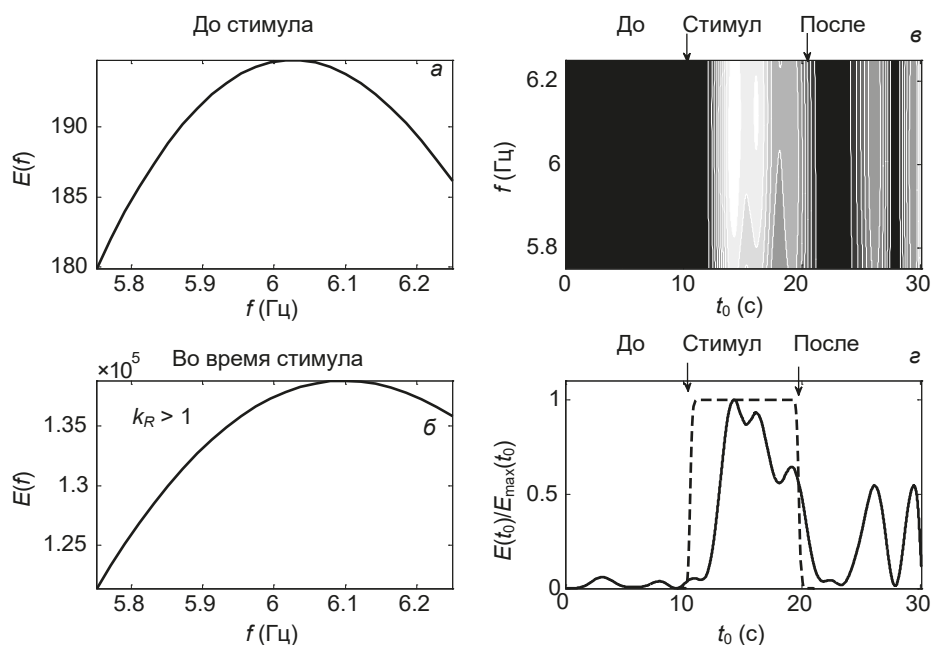


Рис. 4.10. Пример реакции на фотостимуляцию частотой 6 Гц в паттерне ЭЭГ пациента с гипертонической болезнью

Для оценки различий между средними значениями параметров усвоения ритма, полученными для каждой группы тестируемых, от средних значений параметров, вычисленных для контрольной группы здоровых лиц, мы использовали непараметрический тест Манна — Уитни ($p_1 < 0,05$). Для сравнения средних значений количественных параметров усвоения ритма, вычисленных для различных электродных отведений одного и того же тестируемого человека, применялся непараметрический тест Фридмана ($p_2 < 0,05$).

4.4. Оценка коэффициента усвоения ритма заданной частоты

Средние значения коэффициента усвоения (k_R) ритма заданной частоты представлены в табл. 4.2 (усреднение проводилось по тестируемым в каждой группе). Для здоровых лиц значение параметра $k_R < 1$ во всех частотных диапазонах, что означает отсутствие нарастания энергии во время фотостимуляции. Небольшое увеличение энергии обнаруживается только для частоты 10 Гц ($k_R = 1,31 \pm 0,06$, отведение О1).

Для всех тестируемых с нарушениями функционального состояния ЦНС при сосудистой патологии во всех частотных диапазонах, кроме дельта-диапазона для лиц из группы с вегетососудистой дистонией, средние значения коэффициента усвоения ритма значимо отличаются от значений, полученных для контрольной группы здоровых лиц на уровне значимости $p_1 < 0,05$ по тесту Манна — Уитни. Для лиц из группы с вегетососудистой дистонией в дельта-диапазоне значения коэффициента усвоения $k_R < 1$, поэтому усвоение ритма частот этого диапазона отсутствует, так же как и для здоровых лиц ($p_1 > 0,05$).

Частоты дельта-диапазона усваиваются в паттернах ЭЭГ групп пациентов с гипертонической болезнью и вертебрально-базилярной недостаточностью. Максимальное значение коэффициента усвоения ритма ($k_R = 89,5 \pm 5,2$, отведение О1) отмечается в группе пациентов с гипертонической болезнью.

Частоты тета-, альфа- и бета-диапазонов усваиваются в паттернах ЭЭГ всех тестируемых групп с сосудистой патологией. Коэффициент усвоения ритма в тета-диапазоне имеет наибольшее значение в реактивных паттернах пациентов группы с вертебрально-базилярной недостаточностью ($k_R = 1420 \pm 73$, отведение О2), а в альфа-диапазоне — в паттернах ЭЭГ группы лиц с гипертонической болезнью ($k_R = 796 \pm 41$ при 8 Гц, отведение О2). Максимальная реакция усвоения ритма частот бета-диапазона отмечается в паттернах ЭЭГ группы с вегетососудистой дистонией ($k_R = 127 \pm 6$, отведение О2 для 14 Гц).

Асимметрия в реакции усвоения внешнего ритма тета- и альфа-диапазонов найдена в отведениях О1 и О2 у пациентов группы с вертебрально-базилярной недостаточностью ($p_2 < 0,05$ по тесту Фридмана). В других паттернах не обнаружено статистически значимых отличий в значениях коэффициента k_R для отведений О1 и О2 ($p_2 > 0,05$ по тесту Фридмана).

Таблица 4.2. Средние значения коэффициента усвоения (k_R) ритма в узком диапазоне частот [$f_c - \Delta f, f_c + \Delta f$] (усреднение по числу тестируемых в каждой группе)

Отведение	Контроль	Вегетососудистая дистония	Гипертоническая болезнь	Вертебрально-базилярная недостаточность
Дельта-ритм $4 \pm 0,25$ (Гц)				
O1	<1	<1	$89,5 \pm 5,2$	$36,3 \pm 2,1$
O2	<1	<1	$77,5 \pm 4,7$ $p_2 = 0,061$	$41,3 \pm 3,2$ $p_2 = 0,081$
Тета-ритм $6 \pm 0,25$ (Гц)				
O1	<1	$20,1 \pm 1,1$	712 ± 35	1121 ± 55
O2	<1	$22,5 \pm 1,2$ $p_2 = 0,087$	785 ± 41 $p_2 = 0,071$	1420 ± 73 $p_2 = 0,032$
Альфа-ритм $8 \pm 0,25$ (Гц)				
O1	<1	$31,4 \pm 2,2$	705 ± 32	$11,5 \pm 0,9$
O2	<1	$38,5 \pm 2,9$ $p_2 = 0,066$	796 ± 41 $p_2 = 0,061$	$23,3 \pm 1,2$ $p_2 = 0,037$
$10 \pm 0,25$ (Гц)				
O1	$1,31 \pm 0,06$	$54,5 \pm 3,6$ $p_1 = 0,014$	650 ± 32 $p_1 = 0,003$	$31,4 \pm 1,5$ $p_1 = 0,019$
O2	$1,48 \pm 0,07$	$61,5 \pm 4,1$ $p_1 = 0,012$ $p_2 = 0,081$	697 ± 41 $p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,086$	$54,3 \pm 1,8$ $p_1 = 0,015$ $p_2 = 0,045$
$12 \pm 0,25$ (Гц)				
O1	<1	$75,4 \pm 4,3$	470 ± 23	$21,2 \pm 0,5$
O2	<1	$84,7 \pm 4,9$ $p_2 = 0,072$	501 ± 32 $p_2 = 0,069$	$42,7 \pm 0,7$ $p_2 = 0,031$
Бета-ритм $14 \pm 0,25$ (Гц)				
O1	<1	119 ± 6	92 ± 6	$35,4 \pm 1,2$
O2	<1	127 ± 6 $p_2 = 0,064$	85 ± 5 $p_2 = 0,071$	$39,4 \pm 1,4$ $p_2 = 0,069$
$16 \pm 0,25$ (Гц)				
O1	<1	$78,6 \pm 4,6$	$32,3 \pm 1,5$	$24,4 \pm 1,2$
O2	<1	$84,5 \pm 5,7$ $p_2 = 0,083$	$39,8 \pm 1,7$ $p_2 = 0,091$	$27,6 \pm 1,3$ $p_2 = 0,093$

4.5. Оценка времени нарастания энергии вейвлетного спектра во время ритмической фотостимуляции

Средние значения времени нарастания энергии вейвлетного спектра (T_{incr}) во время ритмической фотостимуляции даны в табл. 4.3 (усреднение по тестируемым в каждой группе). В дельта- и тета-диапазонах эти значения наибольшие у лиц с вертебрально-базилярной недостаточностью ($T_{\text{incr}} = 7,7 \pm 0,2$ с и $T_{\text{incr}} = 7,8 \pm 0,3$ с, отведение О2, соответственно).

Незаполненные элементы таблицы соответствуют частотам, при которых отсутствует воспроизведение ритма. Для всех групп, кроме лиц из группы с вегетососудистой дистонией, в дельта-диапазоне и в альфа-диапазоне на частоте 10 Гц, а также для лиц с вертебрально-базилярной недостаточностью на частоте 10 Гц, средние значения времени нарастания энергии значимо отличаются от значений, полученных для контрольной группы здоровых лиц на уровне значимости $p_1 < 0,05$ по тесту Манна — Уитни. Статистически значимые отличия в значениях T_{incr} для О1 и О2 отведений наблюдаются только в паттернах групп с вертебрально-базилярной недостаточностью ($p_2 < 0,05$, тест Фридмана).

Максимально быстрое нарастание энергии вейвлетного спектра наблюдается в реактивных паттернах ЭЭГ в альфа-диапазоне у лиц с гипертонической болезнью ($T_{\text{incr}} = 1,7 \pm 0,1$ с для 8 Гц, отведение О1). Наибольшее время нарастания энергии характерно для частот тета-диапазона ($T_{\text{incr}} = 7,8 \pm 0,3$ с для 6 Гц, отведение О2) у лиц с вертебрально-базилярной недостаточностью.

4.6. Оценка коэффициента удержания ритма заданной частоты

Средние значения коэффициента удержания ритма заданной частоты (k_H) представлены в табл. 4.4. Незаполненные элементы таблицы соответствуют частотам, при которых отсутствует воспроизведение ритма. Статистически значимые отличия в значениях k_H для О1 и О2 отведений, так же как и в значениях T_{incr} , наблюдаются только в паттернах групп с вертебрально-базилярной недостаточностью ($p_2 < 0,05$, тест Фридмана).

Для всех групп, кроме лиц из группы с вегетососудистой дистонией, в дельта-диапазоне и в альфа-диапазоне на частоте 10 Гц, а также для лиц с вертебрально-базилярной недостаточностью и гипертонической болезнью на частоте 10 Гц, средние значения времени нарастания энергии значимо отличаются от значений, полученных для контрольной группы здоровых лиц на уровне значимости $p_1 < 0,05$ по тесту Манна — Уитни.

Коэффициент удержания ритма заданной частоты имеет наибольшие значения для реактивных паттернов в группе лиц с вертебрально-базилярной недостаточностью при усвоении ритмов дельта- и тета-диапазонов ($k_H = 0,86 \pm 0,05$ и $k_H = 0,92 \pm 0,04$, соответственно), а при усвоении ритма альфа-диапазона максимум удержания наблюдается у лиц с гипертонической болезнью

Таблица 4.3. Средние значения времени нарастания энергии (T_{incr})
(усреднение по числу тестируемых в каждой группе)

Отведение	Контроль	Вегетососудистая дистония	Гипертоническая болезнь	Вертебрально-базилярная недостаточность
Дельта-ритм $4 \pm 0,25$ (Гц)				
O1	—	—	$3,2 \pm 0,1$	$6,3 \pm 0,1$
O2	—	—	$3,5 \pm 0,1$ $p_2 = 0,083$	$7,7 \pm 0,2$ $p_2 = 0,035$
Тета-ритм $6 \pm 0,25$ (Гц)				
O1	—	$2,7 \pm 0,1$	$3,0 \pm 0,1$	$6,1 \pm 0,2$
O2	—	$3,0 \pm 0,1$ $p_2 = 0,087$	$3,2 \pm 0,1$ $p_2 = 0,091$	$7,8 \pm 0,3$ $p_2 = 0,041$
Альфа ритм $8 \pm 0,25$ (Гц)				
O1	—	$5,2 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,1$
O2	—	$5,5 \pm 0,3$ $p_2 = 0,084$	$2,0 \pm 0,1$ $p_2 = 0,079$	$3,8 \pm 0,1$ $p_2 = 0,043$
$10 \pm 0,25$ (Гц)				
O1	$6,0 \pm 0,3$	$6,1 \pm 0,3$ $p_1 = 0,094$	$4,2 \pm 0,2$ $p_1 = 0,011$	$6,6 \pm 0,4$ $p_1 = 0,077$
O2	$6,2 \pm 0,4$	$6,4 \pm 0,5$ $p_1 = 0,087$ $p_2 = 0,064$	$4,7 \pm 0,3$ $p_1 = 0,023$ $p_2 = 0,073$	$6,9 \pm 0,4$ $p_1 = 0,055$ $p_2 = 0,076$
$12 \pm 0,25$ (Гц)				
O1	—	$5,6 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,2$
O2	—	$5,8 \pm 0,2$ $p_2 = 0,081$	$3,8 \pm 0,1$ $p_2 = 0,068$	$5,6 \pm 0,2$ $p_2 = 0,043$
Бета-ритм $14 \pm 0,25$ (Гц)				
O1	—	$2,3 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,1$	$4,8 \pm 0,2$
O2	—	$2,5 \pm 0,1$ $p_2 = 0,083$	$3,6 \pm 0,1$ $p_2 = 0,084$	$5,7 \pm 0,2$ $p_2 = 0,035$
$16 \pm 0,25$ (Гц)				
O1	—	$2,7 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,1$	$6,5 \pm 0,3$
O2	—	$2,9 \pm 0,1$ $p_2 = 0,091$	$3,7 \pm 0,2$ $p_2 = 0,083$	$7,6 \pm 0,3$ $p_2 = 0,044$

Таблица 4.4. Средние значения коэффициента удержания ритма заданной частоты (k_H) (усреднение по числу тестируемых в каждой группе)

Отведение	Контроль	Вегетососудистая дистония	Гипертоническая болезнь	Вертебрально-базилярная недостаточность
Дельта-ритм $4 \pm 0,25$ (Гц)				
O1	—	—	$0,67 \pm 0,03$	$0,82 \pm 0,04$
O2	—	—	$0,71 \pm 0,03$ $p_2 = 0,073$	$0,86 \pm 0,05$ $p_2 = 0,083$
Тета-ритм $6 \pm 0,25$ (Гц)				
O1	—	$0,41 \pm 0,02$	$0,65 \pm 0,02$	$0,88 \pm 0,04$
O2	—	$0,45 \pm 0,02$ $p_2 = 0,086$	$0,69 \pm 0,02$ $p_2 = 0,079$	$0,92 \pm 0,04$ $p_2 = 0,043$
Альфа-ритм $8 \pm 0,25$ (Гц)				
O1	—	$0,52 \pm 0,02$	$0,75 \pm 0,03$	$0,43 \pm 0,02$
O2	—	$0,56 \pm 0,02$ $p_2 = 0,078$	$0,78 \pm 0,03$ $p_2 = 0,091$	$0,57 \pm 0,02$ $p_2 = 0,039$
$10 \pm 0,25$ (Гц)				
O1	$0,10 \pm 0,005$	$0,31 \pm 0,01$ $p_1 = 0,026$	$0,78 \pm 0,04$ $p_1 = 0,015$	$0,21 \pm 0,01$ $p_1 = 0,035$
O2	$0,13 \pm 0,006$	$0,35 \pm 0,01$ $p_1 = 0,028$ $p_2 = 0,084$	$0,81 \pm 0,04$ $p_1 = 0,010$ $p_2 = 0,091$	$0,26 \pm 0,01$ $p_1 = 0,035$ $p_2 = 0,048$
$12 \pm 0,25$ (Гц)				
O1	—	$0,21 \pm 0,01$	$0,59 \pm 0,03$	$0,13 \pm 0,006$
O2	—	$0,23 \pm 0,01$ $p_2 = 0,092$	$0,53 \pm 0,03$ $p_2 = 0,087$	$0,19 \pm 0,01$ $p_2 = 0,045$
Бета-ритм $14 \pm 0,25$ (Гц)				
O1	—	$0,26 \pm 0,01$	$0,54 \pm 0,03$	$0,15 \pm 0,006$
O2	—	$0,24 \pm 0,01$ $p_2 = 0,092$	$0,62 \pm 0,03$ $p_2 = 0,087$	$0,21 \pm 0,01$ $p_2 = 0,032$
$16 \pm 0,25$ (Гц)				
O1	—	$0,18 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,005$	$0,05 \pm 0,001$
O2	—	$0,22 \pm 0,01$ $p_2 = 0,079$	$0,15 \pm 0,005$ $p_2 = 0,089$	$0,09 \pm 0,001$ $p_2 = 0,087$

($k_H = 0,81 \pm 0,04$). Значения коэффициента удержания ритма частот бета-диапазона намного меньше, например $k_H = 0,26 \pm 0,01$ в группе лиц с вегетососудистой дистонией.

Приведенные данные показывают, что, в отличие от мультифрактального анализа, вейвлетный анализ электрической активности мозга во время ритмической фотостимуляции позволяет определить количественные динамические изменения, происходящие в локальных и глобальных вейвлетных спектрах, и оценить коэффициенты усвоения (k_R) и удержания (k_H) ритма заданной частоты, а также время (T_{incr}) его запоминания.

Для пациентов с вегетососудистой дистонией реакция усвоения внешнего ритма наблюдается для тета-, альфа- и бета-диапазонов. При этом наиболее характерным является усвоение ритмов именно бета-диапазона, так как энергия вейвлетного спектра возрастает в нем быстрее, чем в других частотных диапазонах. Однако коэффициент удержания ритма заданной частоты имеет небольшие значения и реакция на ритмическую фотостимуляцию быстро заканчивается.

В реактивных паттернах ЭЭГ у лиц с вертебрально-базилярной недостаточностью и гипертонической болезнью добавляется усвоение ритма дельта-диапазона. При этом в паттернах ЭЭГ группы с гипертонической болезнью максимально воспроизводятся ритмы альфа-диапазона, реакция на другие частоты значительно слабее, а по мере увеличения частоты фотостимуляции в альфа-диапазоне значения коэффициента усвоения ритма уменьшаются. В паттернах ЭЭГ лиц с вертебрально-базилярной недостаточностью в наибольшей степени воспроизводится внешний ритм тета-диапазона; энергия вейвлетного спектра нарастает медленно, но удерживается значительное время.

4.7. Анализ способности мозга к воспроизведению светового стимула при сосудистой патологии разной степени тяжести

Полученные результаты показывают, что в фоновых паттернах ЭЭГ здоровых лиц наблюдается доминирование альфа-ритма, и в этом диапазоне энергия вейвлетного спектра значительно превышает энергию вейвлетного спектра лиц с сосудистой патологией головного мозга. Доминирование альфа-ритма и отсутствие ритмов других диапазонов отражает оптимальные корково-подкорковые взаимоотношения [110, 121, 145–148].

Снижение альфа-ритма и тем более его отсутствие, а также появление ритмов других диапазонов, относящихся к патологическим, считается проявлением нарушения корково-подкорковых взаимоотношений разной степени тяжести [127, 129, 149, 150]. Наши результаты свидетельствуют о корреляции значения индекса альфа-ритма, энергии вейвлетного спектра и оптимальности

корково-подкорковых взаимоотношений. Эта оптимальность может быть обусловлена работой большого числа нейронных ансамблей, работающих на частоте альфа-диапазона и участвующих в процессах внутренней синхронизации.

Как известно, ответы мозга на ритмическую фотостимуляцию, используемую в качестве функциональной нагрузки, определяют состояние баланса процессов возбуждения и торможения [126, 129, 134, 135, 151]. Полученные данные показывают, что для здоровых лиц характерно отсутствие реакции усвоения ритма, связанное с отсутствием нарастания энергии инфракрасного спектра вблизи частоты фотостимуляции. Отсутствие нарастания энергии вблизи частоты фотостимуляции, по-видимому, отражает сбалансированность процессов возбуждения и торможения, устойчивость корково-подкорковых взаимоотношений и преобладание внутренней синхронизации нейронных структур здорового мозга при навязывании внешнего ритма. Выраженное снижение энергетических показателей в фоновых паттернах ЭЭГ в группах лиц с сосудистой патологией может быть обусловлено хронической гипоксией мозга.

Известно, что выраженная реакция усвоения ритмов фотостимуляции практически во всем диапазоне предлагаемых частот может свидетельствовать о повышении процесса возбуждения [126, 129, 131, 134, 135]. В паттернах ЭЭГ лиц с гипертонической болезнью и вертебрально-базилярной недостаточностью отмечается повышение коэффициента усвоения реакции фотостимуляции во всех частотных диапазонах, что связано, вероятно, с усилением внешней синхронизации по сравнению со здоровыми лицами.

В табл. 4.5 даны обобщенная оценка реакции усвоения ритма в исследованных группах и распределение групп (на основании этой оценки) по стадиям неустойчивости нейродинамических процессов и степени психоэмоциональной возбудимости. Так, по мере нарастания неустойчивости нейродинамики степень психоэмоциональной возбудимости повышается, достигая максимума у лиц с вертебрально-базилярной недостаточностью.

Наиболее характерное усвоение частот бета-диапазона для лиц с вегетососудистой дистонией может быть связано с возникновением начальной стадии развития неустойчивости нейродинамических процессов в результате появления в центральной нервной системе патологического очага возбуждения [131, 152]. У лиц с гипертонической болезнью и лиц с вертебрально-базилярной недостаточностью происходит дальнейшее усиление неустойчивости нейродинамики, ведущее за собой, вероятно, расширение патологического очага возбуждения и вовлечение еще большего количества нейронных ансамблей в патологический процесс. Это приводит к дальнейшему усилению внешней синхронизации, что объясняет еще большее повышение энергетических показателей ЭЭГ и большее усвоение внешнего навязанного ритма. При этом для тестируемых лиц с гипертонической болезнью значительно увели-

Таблица 4.5. Оценка реакции усвоения ритма при сосудистой патологии разной степени тяжести

Характеристики реакции	Вегетососудистая дистония	Гипертоническая болезнь	Вертебрально-базилярная недостаточность
Диапазон усвоения	Тета, альфа, бета	Весь	Весь
Максимум усвоения	Бета ($k_R \sim 80$)	Альфа ($k_R \sim 750$)	Тета ($k_R \sim 1200$)
Удержание ритма	Незначительное ($k_H \sim 0,2$)	Значительное ($k_H \sim 0,7$)	Сильное ($k_H \sim 0,9$)
Нарастание энергии	Быстрое ($T_{incr} \sim 2,5$)	Быстрое ($T_{incr} \sim 3,5$)	Медленное ($T_{incr} \sim 7$)
Стадия неустойчивости нейродинамических процессов	Начальная (первая)	Вторая	Третья
Степень психоэмоциональной возбудимости	Значительная	Высокая	Очень высокая

чиваются энергетические характеристики в дельта- и альфа-диапазонах, а для лиц с вертебрально-базилярной недостаточностью — в тета-диапазоне. Такие различия могут быть связаны с клиническими особенностями влияния гипертонической болезни и вертебрально-базилярной недостаточности на электрическую активность мозга.

4.8. Сравнение результатов вейвлетного преобразования реактивных паттернов ЭЭГ с результатами быстрого и оконного преобразования Фурье

Изменения в паттернах ЭЭГ под влиянием ритмической фотостимуляции можно отнести к типу event-related-модуляций ЭЭГ [46], поэтому вейвлетный анализ, который дает возможность увидеть не только распределение энергии паттерна по частотам, но и моменты времени, в которые происходят быстрые модуляции частот, оказывается чрезвычайно полезным.

Сравним результаты вейвлетного преобразования реактивных паттернов ЭЭГ с быстрым преобразованием Фурье и оконным преобразованием Фурье этих паттернов. Различия в результатах применения методов быстрого и оконного преобразования Фурье и непрерывного вейвлет-преобразования для анализа реакции усвоения ритмической фотостимуляции в исследуемом фрагменте ЭЭГ показаны на рис. 4.11 и 4.12.

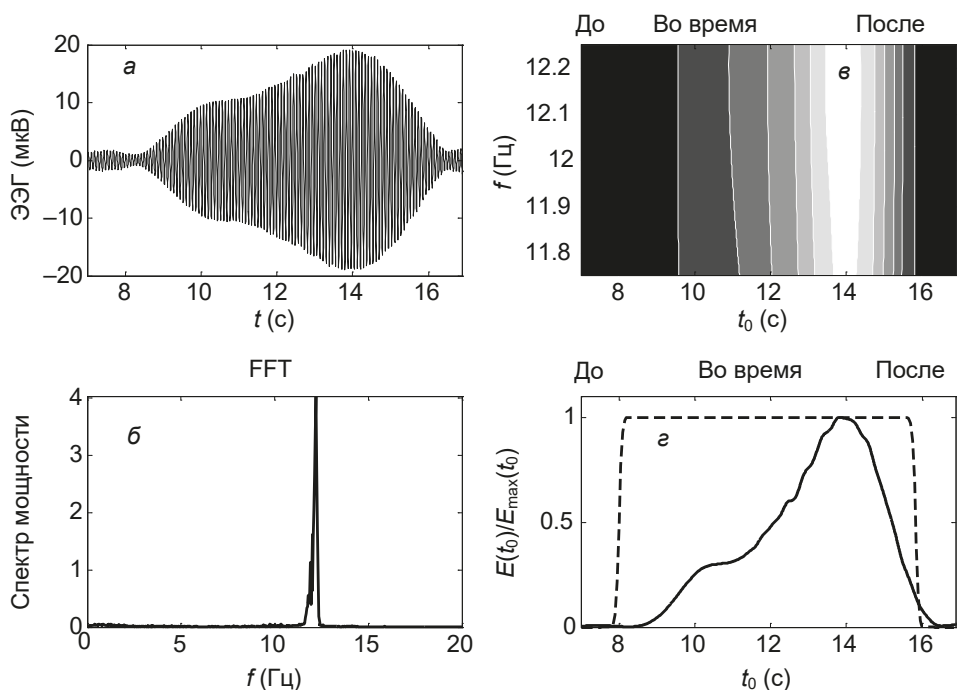


Рис. 4.11. Пример анализа реакции усвоения фотостимуляции с частотой 12 Гц: а — амплитуда паттерна ЭЭГ до, во время и после фотостимуляции; б — спектр мощности; в — локальный вейвлетный спектр $|W(f, t_0)|^2$; г — интегральные распределения энергии вейвлетных спектров паттерна (сплошная линия) и фотостимула (штрихпунктирная линия)

Рост амплитуды паттерна ЭЭГ (рис. 4.11, а), увеличение энергии локального вейвлетного спектра $|W(f, t_0)|^2$ (рис. 4.11, в) и нормированного интегрального распределения энергии вейвлетного спектра (сплошная линия на рис. 4.11, г) в узком диапазоне частот вблизи частоты фотостимуляции свидетельствуют о выраженной реакции усвоения ритма внешней частоты. При этом быстрое преобразование Фурье позволяет обнаружить в спектре единственный максимум на частоте стимуляции (12 Гц) (рис. 4.11, б), но не определить момент появления в сигнале этой частоты.

Нормированные интегральные распределения энергии спектра, полученного методом оконного преобразования Фурье (сплошные линии на рис. 4.12, б, г), зависят от параметров метода: w (ширины окна) и n (числа значений, которые перекрываются в каждом сегменте) и, следовательно, не позволяют единственным образом вычислить значения коэффициента удержания ритма заданной частоты k_H и время T_{incr} запоминания ритма этой частоты.

Непрерывное вейвлет-преобразование, напротив, наглядно показывает рост энергии локального вейвлетного спектра $|W(f, t_0)|^2$ (рис. 4.11, в и его интегрального распределения (сплошная линия на рис. 4.11, г) во время фото-

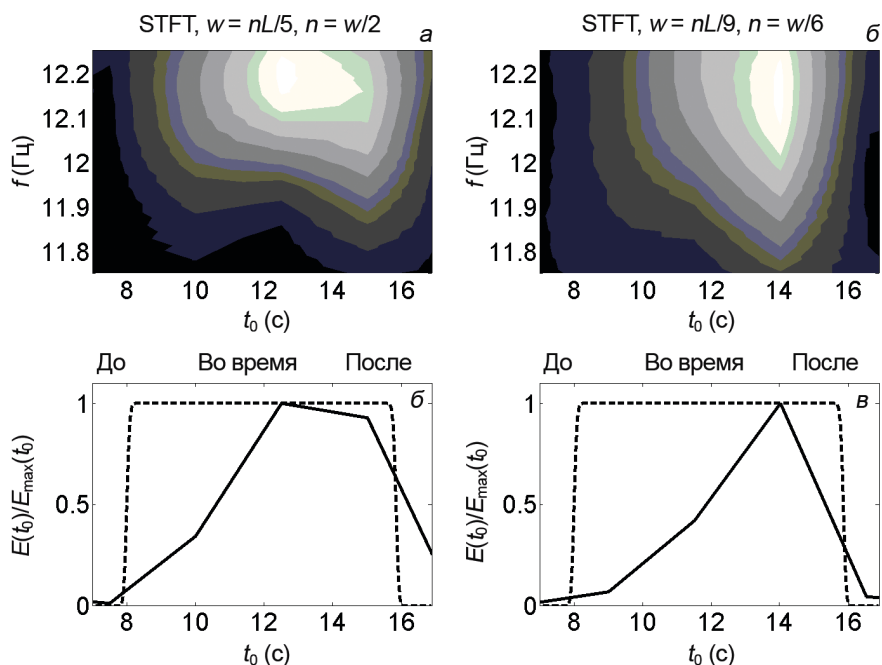


Рис. 4.12. Примеры спектрограмм, полученных оконным преобразованием Фурье для различных значений ширины окна (w) и числа значений, которые перекрываются в каждом сегменте (n) (а, б) и интегральных распределений энергии спектров паттерна (сплошная линия) и фотостимула (штрихпунктирная линия), полученных этим методом (в, г)

стимуляции и их спад после выключения стимула. Кроме того, эти данные дают возможность однозначно определить коэффициенты, характеризующие реакцию усвоения ритмической фотостимуляции в анализируемом фрагменте ЭЭГ.

Глава 5

МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЯ ДИНАМИЧЕСКОЙ СЛОЖНОСТИ ПАТТЕРНОВ ЭЭГ ПРИ НАРУШЕНИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

5.1. Нелинейная динамика паттернов ЭЭГ человека при нарушении сердечного ритма

В связи со старением населения постоянно увеличивается число людей с нарушениями сердечного ритма, в частности возрастает риск возникновения мерцательной аритмии [153]. Нарушения гемодинамики и тромбоэмболические осложнения, связанные с хронической мерцательной аритмией (фибрилляцией предсердий постоянного типа), повышают риск возникновения ишемического инсульта и даже смерти [154–156]. При пароксизмальной форме фибрилляции предсердий нарушение сердечного ритма может проходить самостоятельно или под действием лекарств, однако по мере прогрессирования заболевания возможен переход пароксизмальной формы в постоянную [157].

В соответствии с многочисленными наблюдениями существует прямая связь между нарушением деятельности сердечно-сосудистой и нервной систем [158–160]. При этом отмечается четкая зависимость степени снижения когнитивных функций ЦНС от времени существования нарушения сердечного ритма, т.е. от постоянной или пароксизмальной форм фибрилляции предсердий [161–164]. Отмечается также, что фибрилляция предсердий увеличивает риск снижения когнитивных функций и развития деменции независимо от клинически явного инсульта и базовой когнитивной функции [165, 166]. В связи с этим для пациентов с мерцательной аритмией важной является оценка функционального состояния не только сердечно-сосудистой системы, но и нервной системы. В то же время выявление изменений в паттернах электроэнцефалограммы при заболеваниях сердца, как и при сосудистых заболеваниях мозга, затруднено в силу отсутствия специфичности ЭЭГ у таких пациентов. В данных случаях использование функциональных нагрузок и количественная оценка функционального состояния нервной системы на основе анализа нелинейной динамики реактивных паттернов ЭЭГ у лиц с фибрилляцией

предсердий пароксизмального и постоянного типов может помочь выявить степень патологических проявлений в ЦНС и оценить перестройку электрической активности мозга в соответствии с частотой, равной или кратной частоте световых импульсов.

Для сравнения динамики светового стимула и паттерна ЭЭГ во время действия этого стимула может быть использовано оценивание кросс-вейвлетного спектра, определяющего локальные соотношения между двумя сигналами в определенные моменты времени на определенных частотах, и вейвлет-когерентности этих сигналов. Для оценивания реакции усвоения ритма возможно также применение метода совместного рекуррентного анализа, позволяющего визуализировать определенные закономерности в двух сигналах [70].

5.2. Оценка кросс-вейвлетных спектров светового сигнала и реактивного паттерна ЭЭГ при фибрилляциях предсердий пароксизмального и постоянного типа

Пример светового сигнала частотой 8 Гц и реактивного паттерна ЭЭГ во время фотостимуляции здорового человека показаны на рис. 5.1, а, б, а также кросс-

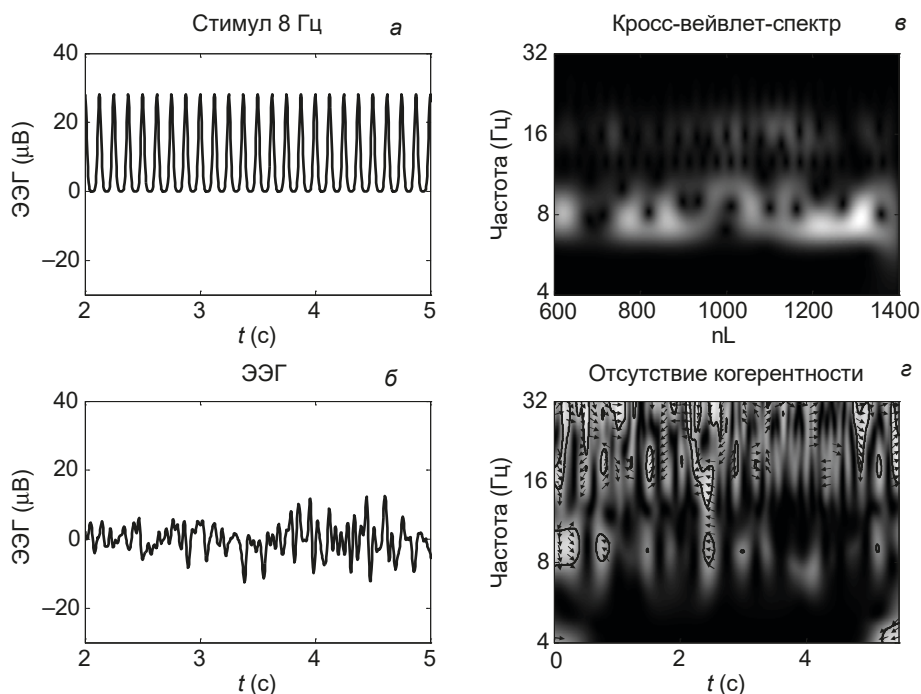


Рис. 5.1. Паттерны светового сигнала частотой 8 Гц и ЭЭГ: а, б — во время фотостимуляции здорового человека; в — кросс-вейвлет-спектр; г — вейвлет-когерентность (белый цвет означает когерентность между сигналами, черный — ее отсутствие)

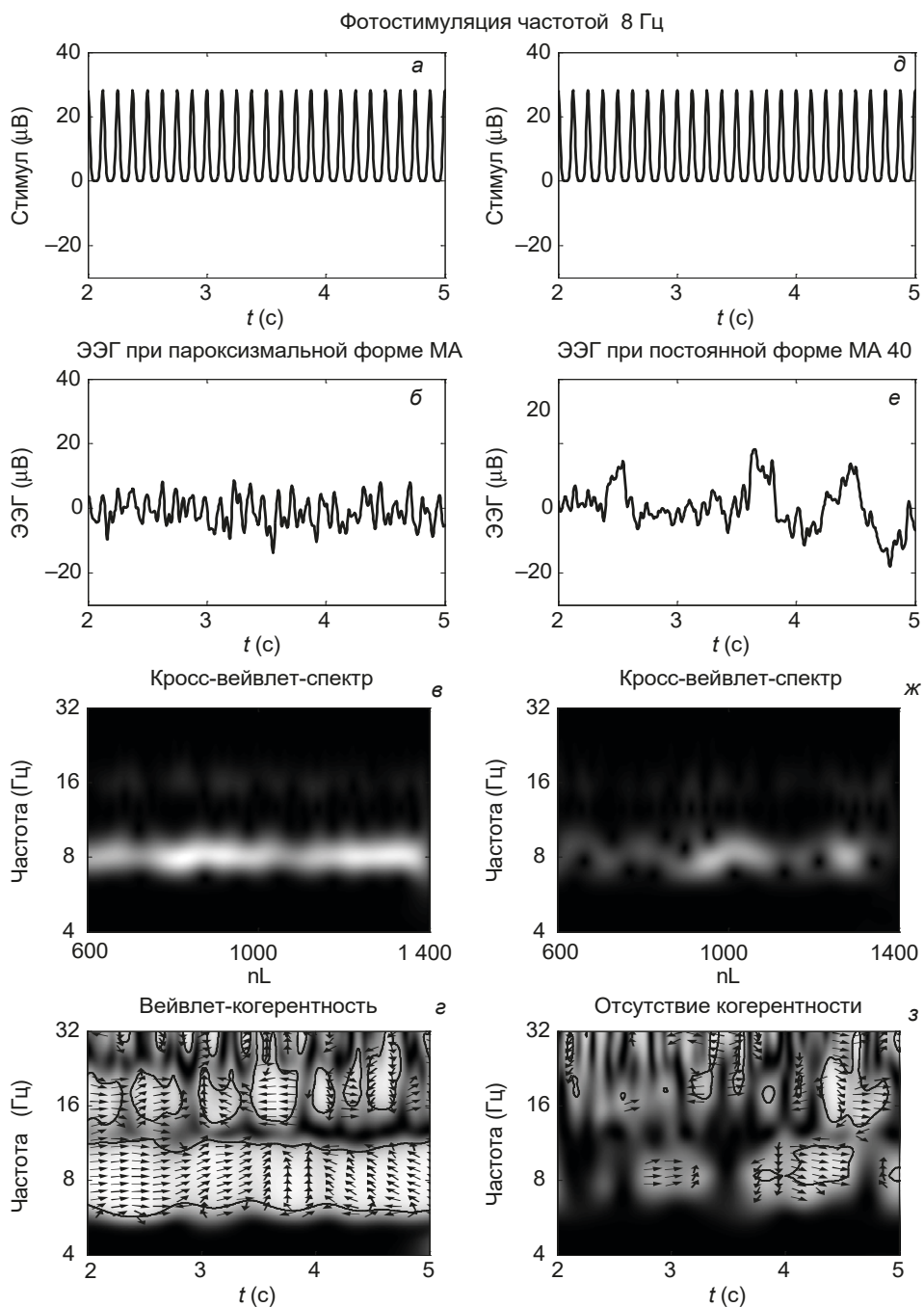


Рис. 5.2. Световой сигнал частотой 8 Гц (*а*, *д*) и паттерны ЭЭГ во время фотостимуляции у пациента с мерцательной аритмией пароксизмальной (*б*) и постоянной (*е*) формы (отведение О1). Соответствующие им кросс-вейвлет-спектры (*в*, *ж*) и вейвлет-когерентности (*з*, *и*) (белый цвет означает когерентность между сигналами, черный — ее отсутствие)

вейвлет-спектры и вейвлет-когерентности этих сигналов представлены на рис. 5.1, в, г. Размытые светлые полосы в кросс-вейвлет-спектрах указывают на слабую ковариантность (совместное изменение) светового сигнала и физиологического ответа (рис. 5.1, в). Статистически значимой когерентности между паттерном ЭЭГ и фотостимулом заданной частоты не обнаруживается (рис. 5.1, г). Под термином «когерентность» понимается согласованное протекание во времени колебательных процессов. Для определения статистической значимости вейвлет-когерентности каждой частоты исходный сигнал рандомизировался по методу Монте-Карло и оценивались 300 рандомизированных реализаций.

Световой сигнал частотой 8 Гц и соответствующие ему реактивные паттерны ЭЭГ во время фотостимуляции пациентов с мерцательной аритмией, пароксизмальной и постоянной формы представлены на рис. 5.2, а, б, в, г. Кросс-вейвлет-спектры и вейвлет-когерентности этих сигналов приведены на рис. 5.2, в, г, ж, з. Узкие светлые полосы в кросс-вейвлет-спектрах в этих двух примерах указывают на ковариантность светового сигнала и паттерна ЭЭГ. Однако анализ вейвлет-когерентности обнаруживает значительную и статистически значимую когерентность только между паттерном ЭЭГ и фотостимулом заданной частоты для пациента с мерцательной аритмией пароксизмальной формы (см. рис. 5.2, г), но не для пациента с мерцательной аритмией постоянной формы (см. рис. 5.2, з). Это указывает на недостаточность использования только информации, заключенной в кросс-вейвлет-спектрах, и согласуется с данными работы [48], в которой также указывается на методические погрешности при оценивании кросс-вейвлет-спектров.

5.3. Вейвлетный анализ реактивных паттернов ЭЭГ при фибрилляциях предсердий пароксизмального и постоянного типов

Рассмотрим динамические изменения, происходящие в глобальных $E(f)$ и локальных $|W(f, t_0)|^2$ вейвлетных спектрах, а также в нормированных интегральных распределениях энергии вейвлетных спектров паттерна ЭЭГ во время действия фотостимула в узких частотных диапазонах вблизи частоты фотостимуляции.

Рис. 5.3 демонстрирует слабую реакцию усвоения частоты 10 Гц в паттерне ЭЭГ обследуемого человека из контрольной группы. Наличие реакции усвоения ритма заданной частоты определяется по увеличению энергии $E(f)$ (рис. 5.3, а, б) и нарастанию интегрального распределения $E(t_0)/E_{\max}(t_0)$ во время фотостимуляции (рис. 5.3, г). Незначительность реакции усвоения ритма заданной частоты в анализируемом паттерне ЭЭГ оценивается величиной коэффициента усвоения ритма (k_R), значение которого близко к 1.

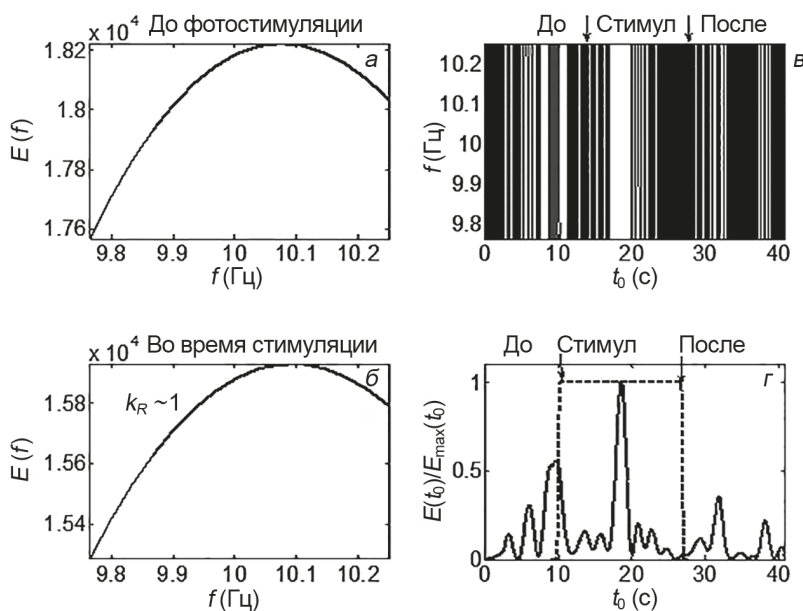


Рис. 5.3. Слабая реакция усвоения частоты 10 Гц в паттерне ЭЭГ здорового человека: а, б — глобальный вейвлетный спектр $E(f)$ до и во время действия фотостимула: в — локальный вейвлетный спектр $|W(f, t_0)|^2$ паттерна; г — нормированные интегральные распределения энергии вейвлетных спектров паттерна и фотостимула (сплошная и штрихпунктирная линии)

Пример выраженной реакции на частоту 8 Гц у пациента с мерцательной аритмией пароксизмальной формы представлен на рис. 5.4, где наблюдается значительное нарастание энергии глобального вейвлетного спектра во время действия фотостимула (рис. 5.4, а, б). Максимум локального вейвлетного спектра достигается в конце интервала фотостимуляции (рис. 5.4, в), т. е. в данном паттерне происходит медленное нарастание энергии вейвлетного спектра вблизи заданной частоты (рис. 5.4, г).

Пример незначительной реакции усвоения ритма частоты фотостимуляции 12 Гц у пациента с мерцательной аритмией постоянной формы приведен на рис. 5.5. Во время действия фотостимула происходит небольшое увеличение энергии глобального вейвлетного спектра (рис. 5.5, а, б). Локальный вейвлетный спектр достигает максимума в середине интервала фотостимуляции (рис. 5.5, в), т. е. наблюдается быстрое нарастание энергии вейвлетного спектра и затем ее уменьшение (рис. 5.5, г).

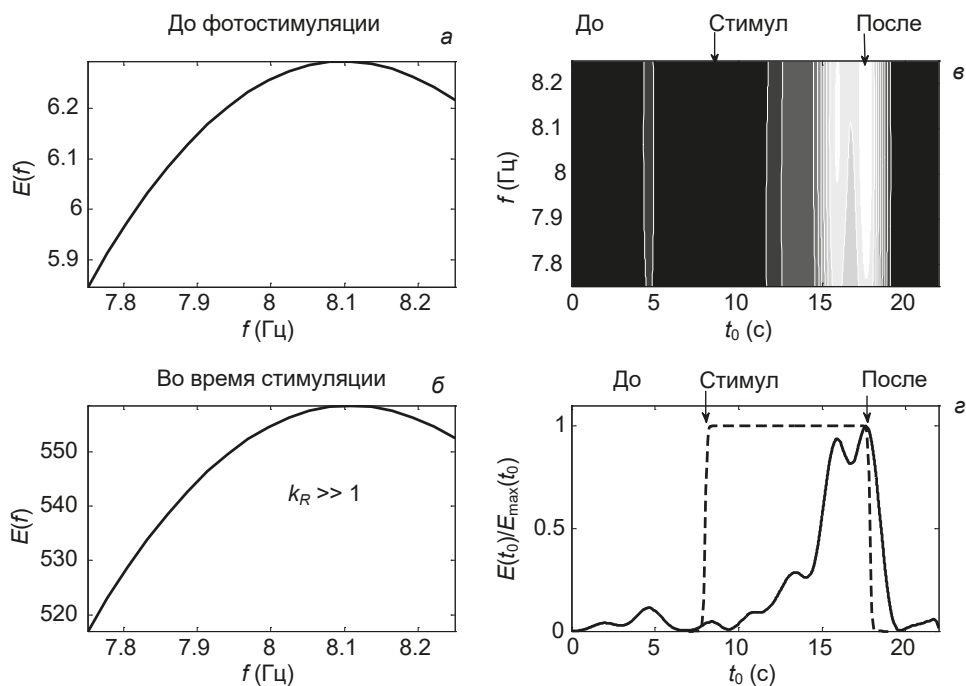


Рис. 5.4. Пример выраженной реакции на частоту 8 Гц у пациента с мерцательной аритмией пароксизмальной формы

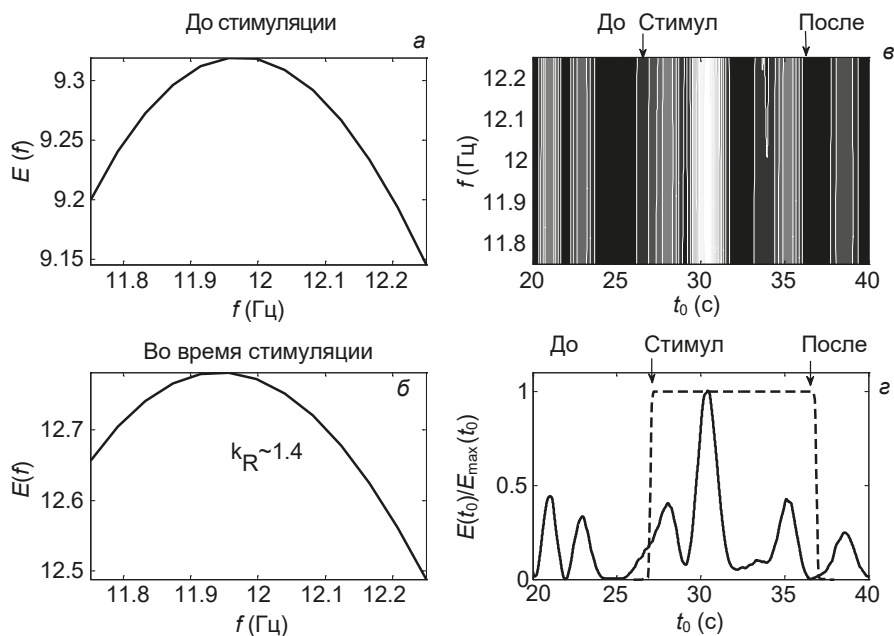


Рис. 5.5. Пример слабой реакции на частоту 12 Гц у пациента с мерцательной аритмией постоянной формы

5.4. Оценка реакции усвоения ритма в паттернах ЭЭГ у пациентов с фибрилляцией предсердий на основании анализа рекуррентных диаграмм

Еще одним доказательством наличия реакции усвоения ритма в паттернах ЭЭГ у пациентов с фибрилляцией предсердий является присутствие одновременных рекуррентностей в совместных рекуррентных диаграммах этих паттернов и ритмических световых сигналов определенных частот. Примеры таких диаграмм для пациентов с мерцательной аритмией пароксизмальной и постоянной форм представлены на рис. 5.6, *а*, *б*, *в* соответственно. Эти диаграммы построены при величине временной задержки $d = 5$ и размерности вложения $m = 3$, величина размера окрестности ϵ равна 1 % от величины стандартного отклонения анализируемых временных рядов. Паттерны ЭЭГ во время фотостимуляции частотой 12 Гц показаны на рис. 5.6, *а*, *в*.

Диаграмма на рис. 5.6, *б* содержит рекуррентные структуры с различными расстояниями между диагональными линиями, которые группируются в не-

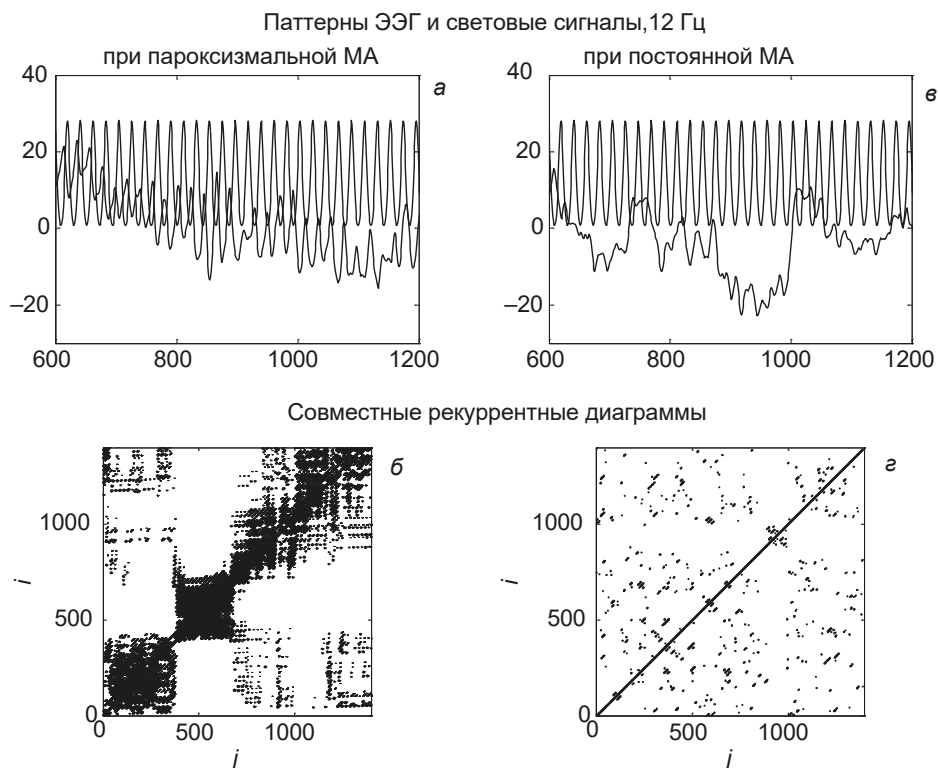


Рис. 5.6. Примеры паттернов ЭЭГ во время фотостимуляции пациентов с мерцательной аритмией пароксизмальной (*а*) и постоянной (*в*) форм; совместные рекуррентные диаграммы этих паттернов и световых сигналов (*б*, *г*)

регулярные черные кластеры, что свидетельствует о возникновении одновременных рекуррентностей в паттерне ЭЭГ у пациента с мерцательной аритмией пароксизмальной формы и световом сигнале заданной частоты. В отличие от этого диаграмма на рис. 5.6, *г* содержит только редкие и короткие диагональные линии, т.е. почти не имеет совместных рекуррентностей в анализируемом паттерне пациента с фибрилляцией предсердий постоянной формы и данным световым сигнале.

Представленные на рис. 5.2–5.6 реакции усвоения ритма заданных частот были характерны не менее чем для 92 % лиц из каждой обследуемой группы, что позволило нам при дальнейших количественных оценках использовать усреднение значений полученных параметров по числу испытуемых в каждой группе.

5.5. Оценка различий в функциональном состоянии ЦНС у пациентов с нарушениями сердечного ритма в виде мерцательной аритмии пароксизмального и постоянного типов

Усредненные (по числу испытуемых в каждой группе) значения коэффициентов усвоения (k_R) и удержания (k_H) ритма заданной частоты, а также времени запоминания ритма (T_{incr}) для реактивных паттернов различных групп обследованных лиц приведены в табл. 5.1. У всех тестируемых пациентов отсутствуют статистически значимые различия в средних значениях параметров, вычисленных для затылочных отведений О1 и О2 ($p_2 > 0,05$). Это говорит об отсутствии асимметрии реакции усвоения ритма.

Для 9 из 10 лиц контрольной группы значение коэффициента усвоения ритма $k_R < 1$ во всех частотных диапазонах, что означает отсутствие нарастания энергии во время фотостимуляции. Незначительное усвоение выявляется только для частот 10 и 12 Гц ($k_R = 1,31 \pm 0,06$ и $k_R = 1,16 \pm 0,04$ соответственно). Удержание ритма заданной частоты также незначительно ($k_H = 0,12 \pm 0,01$ и $k_H = 0,11 \pm 0,01$), а время запоминания ритма максимально ($T_{incr} = 6,1 \pm 0,3$ с и $T_{incr} = 5,4 \pm 0,3$ с).

Для пациентов с мерцательной аритмией ответы на реакцию фотостимуляции значительно отличаются от ответов в контрольной группе на уровне значимости $p_1 < 0,05$ по тесту Манна — Уитни. Прежде всего в паттернах ЭЭГ у 15 из 16 лиц с фибрилляцией предсердий пароксизмального типа и у 20 из 22 лиц с фибрилляцией предсердий постоянного типа отмечается усвоение частот тета-диапазона. Например, для лиц с пароксизмальным типом мерцательной аритмии коэффициент усвоения ритма частоты 6 Гц $k_R = 63 \pm 5$, а коэффициент удержания ритма $k_H = 0,11 \pm 0,01$, что говорит о том, что, несмотря на значительную реакцию, удержание ритма небольшое. В отличие от этого в группе лиц с мерцательной аритмией постоянного типа реакция усвоения ритма тета-диапазона значительно сильнее. Для той же частоты 6 Гц

Таблица 5.1. Усредненные значения коэффициентов усвоения (k_R) и удержания (k_H) ритма заданной частоты, а также времени запоминания ритма (T_{incr}) в исследуемых паттернах ЭЭГ

Отведение	Диапазон	k_R	T_{incr}	k_H	Реакция усвоения
Контроль ($N = 9$ из 10)					
O1	Альфа, 8 Гц	<1	—	—	Отсутствует
	10 Гц	$1,31 \pm 0,06$	$6,1 \pm 0,3$	$0,12 \pm 0,01$	Незначительная
	12 Гц	$1,16 \pm 0,04$	$5,4 \pm 0,3$	$0,11 \pm 0,01$	
O2 $p_2 > 0.05$	Альфа, 8 Гц	<1	—	—	Отсутствует
	10 Гц	$1,27 \pm 0,05$	$6,3 \pm 0,3$	$0,19 \pm 0,01$	Незначительная
	12 Гц	$1,13 \pm 0,04$	$5,8 \pm 0,3$	$0,16 \pm 0,01$	
Пароксизмальная форма мерцательной аритмии ($N = 15$ из 16)					
O1	Тета, 4 Гц	31 ± 3	$4,7 \pm 0,2$	$0,19 \pm 0,01$	Значительная
	6 Гц	63 ± 5	$4,2 \pm 0,2$	$0,11 \pm 0,01$	
	Альфа, 8 Гц	545 ± 38	$5,4 \pm 0,3$	$0,77 \pm 0,04$	
	10 Гц	302 ± 15 $p_1 = 0,023$	$3,8 \pm 0,2$ $p_1 = 0,039$	$0,81 \pm 0,05$ $p_1 = 0,015$	
	12 Гц	475 ± 29 $p_1 = 0,018$	$3,2 \pm 0,1$ $p_1 = 0,035$	$0,51 \pm 0,03$ $p_1 = 0,025$	
O2 $p_2 > 0,05$	Тета, 4 Гц	29 ± 3	$4,4 \pm 0,2$	$0,14 \pm 0,01$	Значительная
	6 Гц	69 ± 6	$4,6 \pm 0,2$	$0,11 \pm 0,01$	
	Альфа, 8 Гц	572 ± 41	$5,5 \pm 0,3$	$0,79 \pm 0,04$	
	10 Гц	315 ± 17 $p_1 = 0,019$	$3,3 \pm 0,2$ $p_1 = 0,036$	$0,85 \pm 0,05$ $p_1 = 0,017$	
	12 Гц	487 ± 35 $p_1 = 0,017$	$3,1 \pm 0,1$ $p_1 = 0,032$	$0,60 \pm 0,04$ $p_1 = 0,025$	
Постоянная форма мерцательной аритмии ($N = 20$ из 22)					
O1	Тета, 4 Гц	306 ± 27	$4,8 \pm 0,3$	$0,78 \pm 0,05$	Значительная
	6 Гц	289 ± 17	$3,5 \pm 0,3$	$0,88 \pm 0,06$	
	Альфа, 8 Гц	$3,2 \pm 0,1$	$5,2 \pm 0,3$	$0,33 \pm 0,01$	Слабая
	10 Гц	$3,9 \pm 0,2$ $p_1 = 0,041$	$4,8 \pm 0,2$ $p_1 = 0,045$	$0,21 \pm 0,01$ $p_1 = 0,045$	
	12 Гц	$2,7 \pm 0,1$ $p_1 = 0,048$	$3,1 \pm 0,1$ $p_1 = 0,035$	$0,25 \pm 0,01$ $p_1 = 0,048$	

Отведение	Диапазон	k_R	T_{incr}	k_H	Реакция усвоения
O2 $p_2 > 0,05$	Тета, 4 Гц	209 ± 15	$4,7 \pm 0,2$	$0,69 \pm 0,05$	Значительная
	6 Гц	198 ± 10	$4,2 \pm 0,2$	$0,76 \pm 0,05$	
	Альфа, 8 Гц	$2,9 \pm 0,1$	$5,4 \pm 0,3$	$0,30 \pm 0,01$	Слабая
	10 Гц	$2,4 \pm 0,1$ $p_1 = 0,047$	$3,8 \pm 0,2$ $p_1 = 0,034$	$0,23 \pm 0,01$ $p_1 = 0,045$	
	12 Гц	$2,3 \pm 0,1$ $p_1 = 0,048$	$3,4 \pm 0,2$ $p_1 = 0,031$	$0,27 \pm 0,01$ $p_1 = 0,042$	

коэффициент усвоения ритма $k_R = 289 \pm 17$, а коэффициент удержания ритма $k_H = 0,88 \pm 0,06$.

Усвоение ритма частот альфа-диапазона наблюдается для обеих групп пациентов. При этом максимальное усвоение характерно для группы с мерцательной аритмией пароксизмального типа. Действительно, значения показателей реакции усвоения ($k_R = 545 \pm 38$, $T_{incr} = 5,4 \pm 0,3$ с, $k_H = 0,77 \pm 0,04$ для частоты 8 Гц) свидетельствуют о медленном и сильном нарастании энергии вейвлетного спектра вблизи частоты фотостимуляции при значительном удержании ритма заданной частоты. Для группы лиц с мерцательной аритмией постоянного типа получены гораздо меньшие значения коэффициентов усвоения и удержания ритма альфа-диапазона (например, $k_R = 2,7 \pm 0,1$, $T_{incr} = 3,1 \pm 0,1$ с, $k_H = 0,25 \pm 0,01$ для частоты 12 Гц), что позволяет говорить о более быстром, но слабом нарастании энергии вейвлетного спектра вблизи частоты фотостимуляции при незначительном удержании ритма заданной частоты.

Усвоение ритма бета-диапазона не характерно ни для одной из групп.

Значения численных показателей рекуррентных диаграмм (средняя длина диагональных линий (L) и рекуррентное время, необходимое для возврата сигнала в ϵ -окрестность точки, в которой он был ранее (τ)), даны в табл. 5.2.

Средняя длина диагональных линий максимальна для паттернов ЭЭГ пациентов с мерцательной аритмией пароксизмального типа ($L = 8,5 \pm 0,8$, частота 8 Гц) и минимальна для паттернов ЭЭГ пациентов с мерцательной аритмией постоянного типа ($L = 1,9 \pm 0,2$, частота 10 Гц). Рекуррентное время также максимально для пациентов с мерцательной аритмией пароксизмального типа ($\tau = 0,85 \pm 0,08$, частота 8 Гц) и минимально для пациентов с мерцательной аритмией постоянного типа ($\tau = 0,24 \pm 0,02$, частота 10 Гц).

В контрольной группе эти показатели принимают меньшие значения. Например, $L = 1,6 \pm 0,1$ и $\tau = 0,18 \pm 0,02$ для частоты 12 Гц. Это свидетельствует о том, что рекуррентные диаграммы лиц контрольной группы практически

Таблица 5.2. Усредненные значения средней длины диагональных линий (L) и рекуррентных времен (τ) в совместных рекуррентных диаграммах паттернов ЭЭГ и световых сигналов

Отведение	Диапазон	L	τ	Реакция усвоения
Контроль (N = 9 из 10)				
O1	Альфа, 8 Гц	—	—	Отсутствует
	10 Гц	1,7 ± 0,1	0,20 ± 0,02	Незначительная
	12 Гц	1,6 ± 0,1	0,18 ± 0,02	
O2 $p_2 > 0,05$	Альфа, 8 Гц	—	—	Отсутствует
	10 Гц	1,3 ± 0,1	0,19 ± 0,01	Незначительная
	12 Гц	1,8 ± 0,1	0,16 ± 0,01	
Пароксизмальная форма мерцательной аритмии (N = 15 из 16)				
O1	Тета, 4 Гц	5,3 ± 0,5	0,45 ± 0,04	Значительная
	6 Гц	4,7 ± 0,4	0,40 ± 0,04	
	Альфа, 8 Гц	8,5 ± 0,8	0,85 ± 0,08	
	10 Гц	6,9 ± 0,6 $p_1 = 0,039$	0,75 ± 0,07 $p_1 = 0,015$	
	12 Гц	7,8 ± 0,7 $p_1 = 0,035$	0,66 ± 0,06 $p_1 = 0,025$	
O2 $p_2 > 0,05$	Тета, 4 Гц	4,4 ± 0,2	0,44 ± 0,04	Значительная
	6 Гц	4,6 ± 0,2	0,39 ± 0,04	
	Альфа, 8 Гц	8,1 ± 0,8	0,79 ± 0,04	
	10 Гц	6,3 ± 0,6 $p_1 = 0,036$	0,72 ± 0,07 $p_1 = 0,017$	
	12 Гц	8,2 ± 0,8 $p_1 = 0,032$	0,60 ± 0,06 $p_1 = 0,025$	
Постоянная форма мерцательной аритмии (N = 20 из 22)				
O1	Тета, 4 Гц	8,1 ± 0,8	0,79 ± 0,07	Значительная
	6 Гц	6,7 ± 0,6	0,59 ± 0,06	
	Альфа, 8 Гц	2,9 ± 0,3	0,31 ± 0,02	Слабая
	10 Гц	1,9 ± 0,2 $p_1 = 0,045$	0,24 ± 0,02 $p_1 = 0,045$	
	12 Гц	2,1 ± 0,2 $p_1 = 0,035$	0,28 ± 0,02 $p_1 = 0,048$	

Отведение	Диапазон	L	τ	Реакция усвоения
O2 $p_2 > 0,05$	Тета, 4 Гц	$8,4 \pm 0,8$	$0,76 \pm 0,07$	Значительная
	6 Гц	$6,2 \pm 0,6$	$0,56 \pm 0,05$	
	Альфа, 8 Гц	$2,4 \pm 0,2$	$0,30 \pm 0,02$	Слабая
	10 Гц	$1,7 \pm 0,2$ $p_1 = 0,034$	$0,23 \pm 0,02$ $p_1 = 0,045$	
	12 Гц	$2,3 \pm 0,2$ $p_1 = 0,032$	$0,27 \pm 0,02$ $p_1 = 0,041$	

не содержат совместных рекуррентностей в анализируемых паттернах и световых сигналах частот альфа-диапазона.

Для реактивных паттернов ЭЭГ у лиц с мерцательной аритмией пароксизмального типа характерно наличие значительных совместных рекуррентностей для сигналов как в тета-, так и в альфа-диапазонах (см. табл. 5.2). В отличие от этого, паттернам ЭЭГ лиц с мерцательной аритмией постоянного типа свойственны рекуррентности преимущественно в тета-диапазоне.

Таким образом, для пациентов с фибрилляцией предсерий пароксизмального типа отмечается медленная и сильная реакция усвоения ритма частот альфа-диапазона и менее выраженная реакция усвоения ритма частот тета-диапазона, в то время как для пациентов с фибрилляцией постоянного типа — значительно более слабая реакция для частот альфа-диапазона и выраженная реакция для частот тета-диапазона.

Возникновение одновременных рекуррентностей в паттернах ЭЭГ и световых сигналах частот тета- и альфа-диапазонов является характерной особенностью рекуррентных диаграмм пациентов с мерцательной аритмией пароксизмальной формы. Рекуррентные диаграммы лиц с фибрилляцией предсердий в постоянной форме также имеют совместные рекуррентности в паттернах ЭЭГ и световых сигналах частот тета-ритма, однако в альфа-диапазоне проявляют очень слабую рекуррентность.

Полученные результаты показывают, что отсутствие реакции усвоения ритма практически всех предложенных частот, наблюдаемое в паттернах ЭЭГ лиц контрольной группы, связано с отсутствием нарастания энергии вейвлет-ного спектра вблизи частоты фотостимуляции, низкой вейвлет-когерентностью и малыми рекуррентными временами и отражает сбалансированность процессов возбуждения и торможения.

В паттернах ЭЭГ пациентов двух исследованных групп с сердечно-сосудистой патологией в форме мерцательной аритмии отмечается повышение коэффициентов усвоения и удержания ритмов в тета- и альфа-диапазонах, что

связано, вероятно, с повышением неустойчивости внутренней синхронизации нейронных ансамблей и усилением их внешней синхронизации. При этом характерное для лиц с пароксизмальной формой мерцательной аритмии значительное усвоение ритма частот как альфа-, так и тета-диапазонов, может быть связано с развитием неустойчивости нейродинамических процессов в результате появления в ЦНС патологического очага возбуждения (генератор повышенного усиления возбуждения по Крыжановскому) [152].

В отличие от этого наблюдаемая у лиц с постоянной формой мерцательной аритмии слабая реакция усвоения ритма частот альфа-диапазона и выраженная реакция усвоения ритма частот тета-диапазона может свидетельствовать о преобладании процессов торможения в нервной системе этих пациентов вследствие хронической гипоксии мозга.

Результаты наших исследований подтверждаются клиническими данными, полученными для обследуемых пациентов. Так, при нейропсихологическом тестировании были показаны более выраженные изменения когнитивных функций у больных с постоянной формой мерцательной аритмии, по сравнению с больными с пароксизмальной формой [167, 168]. Слабая реакция на фотостимуляцию у пациентов с постоянной формой мерцательной аритмии может быть связана с уменьшением возбудимости корковых нейронов вследствие хронической гипоксии мозга. Это подтверждается фоновой ЭЭГ у этих пациентов: в фоновых паттернах выявлено преобладание тета-активности [169], а преобладание тета-активности связано с усилением процессов торможения [121, 146, 170].

МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЯ ДИНАМИЧЕСКОЙ СЛОЖНОСТИ НЕПРОИЗВОЛЬНЫХ КОЛЕБАНИЙ РУКИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯХ

6.1. Нелинейная динамика непроизвольных колебаний руки человека при двигательных нарушениях

При двигательных нарушениях доступными для анализа физиологическими колебаниями являются непроизвольные колебания (тремор), возникающие при выполнении человеком определенных двигательных задач, например при поддержании усилия пальцами руки. Тремор имеет многофакторную природу и может быть связан с активностью отдельных мотонейронов, иннервирующих двигательные единицы мышц, а также с разрядами нейронов двигательной зоны коры, модулирующих активность в нисходящих кортикоспинальных путях [173]. Осцилляции могут возникать в петлях обратных связей между зонами двигательной коры и структурами базальных ганглиев, в транскортикальной петле между соматосенсорной и двигательной зонами коры [173–175]. Причиной тремора может быть механический резонанс в мышцах и подвижных звеньях скелета, при этом частота резонанса зависит от силы растяжения, приложенной к конечностям [176].

В нормальных условиях непроизвольные колебания имеют малую амплитуду и не мешают выполнению движения [177]. Разброс частот непроизвольных колебаний в диапазоне от 8 до 12 Гц, характерный для здорового человека, свидетельствует об асинхронности разрядов отдельных моторных единиц и временной задержке распространения импульсов в петлях обратных связей [178]. В условиях, когда задача требует тщательного контроля за устойчивым положением пальцев руки, в дополнение к диапазону тремора 8–12 Гц добавляется также диапазон 16–50 Гц с максимумами около 20 и 40 Гц [179]. Появление высоких частот обычно связывают с вовлечением процесса сенсорной обработки информации, при этом наблюдают изменение частот в спектре по мере выполнения сложных визуально управляемых движений пальцев [180, 181].

Патологический тремор, повреждающий выполнение движения, характеризуется большей амплитудой по сравнению с физиологическим тремором, что объясняется возрастающей синхронизацией моторных единиц. Нетипичный для здорового человека диапазон от 3 до 6 Гц у пациентов с болезнью Паркинсона обусловлен синхронизацией нейронов в ядрах таламуса и базальных ганглиев, от которых нисходящие команды опосредованно поступают на мышцы [182]. Исследования паркинсонического тремора подтверждают, что различным частотам соответствуют специфические уровни регуляции движениями. Например, у больных с синдромом паркинсонизма в частотном спектре отсутствуют частоты, превышающие 12 Гц [183]. Возвращение этих частот в спектр после приема препаратов, уменьшающих паркинсонические симптомы, свидетельствует о важности высокочастотного диапазона в выполнении двигательной функции [184].

Тремор, возникающий при выполнении человеком такой двигательной задачи, как поддержание изометрического усилия пальцами руки, т.е. без движения пальцев в пространстве, является существенно нестационарным и незначительно отличается для здорового человека и больного с синдромом паркинсонизма, особенно в случае его ригидно-акинетической формы, когда в спектрах мощности не наблюдается видимых отличий по частоте [185].

Резюмируя вышесказанное, подчеркнем, что для нестационарного процесса, к которому относится тремор, оценивание спектральной плотности энергии затруднено из-за «размазанности» по частоте, как и затруднен сравнительный анализ спектров при решении задачи поиска различий в спектрах, полученных при разных экспериментальных условиях. В связи с этим актуальными являются другие подходы к сравнительному анализу трудноразличимых по частоте произвольных колебаний для здоровых лиц и лиц с болезнью Паркинсона. Для этого необходима разработка алгоритмов нелинейной динамики оценивания особенностей этих колебаний, что в конечном итоге привело бы к сравнению не траекторий изометрического усилия, а энергетических параметров и фрактальных размерностей тремора и выявлению количественных различий в возможностях человека выполнять двигательную задачу.

Актуальность разработок алгоритмов анализа нелинейной динамики произвольных колебаний объясняется также необходимостью поиска методов быстрой и качественной диагностики, способных исключить возможные ошибки в клинической практике. Например, тремор при дрожательной форме болезни Паркинсона и эссенциальный тремор трудноразличимы более чем в 25 % случаев, особенно в начале заболевания и у пациентов пожилого возраста [173, 177]. Известно, что для болезни Паркинсона более характерен тремор покоя, для эссенциального тремора — постурально-кинетическое дрожание [173, 186]. Однако при эссенциальном треморе в 20 % случаев при длительном течении заболевания присоединяется тремор покоя [173], а при болезни Паркинсона редко, но встречается изолированный постуральный

тремор рук частотой до 9 Гц [187, 188]. Известно также, что паркинсонический тремор более низкочастотный, с характерными частотами 4–6 Гц, а эссенциальный имеет более высокие частоты (5–10 Гц), но наложение частот этих двух видов тремора в диапазоне 5–6 Гц не позволяет использовать частотную характеристику в качестве точного диагностического критерия [189, 190]. Кроме того, с возрастом частота эссенциального тремора снижается, сдвигаясь в сторону паркинсонического [186, 191].

Амплитуда тремора также не может быть надежным диагностическим показателем, хотя в большинстве случаев амплитуда паркинсонического тремора превышает амплитуду тремора эссенциального. Известно, что усиленный физиологический тремор действия, возникающий при состояниях, приводящих к возбуждению периферических β -адренорецепторов в стрессовых ситуациях, имеет большую амплитуду, чем физиологический тремор, возникающий при выполнении человеком определенных двигательных задач вне стрессовых ситуаций [173, 192, 193]. Таким образом, использование только результатов спектрального анализа в виде амплитудно-частотных характеристик не дает возможность выявить определяющие особенности патологического и физиологического тремора. Поэтому методы нелинейной динамики, с помощью которых можно исследовать мультифрактальные и вейвлетные свойства произвольных колебаний, возникающих при выполнении человеком определенных двигательных задач, могут быть полезны для анализа различий в норме и при двигательной патологии [194–199]. Выявление характерных закономерностей в паттернах этих колебаний было бы полезным в диагностике неясных клинических случаев, связанных с выраженным тремором руки человека.

6.2. Энергетические характеристики непроизвольных колебаний руки человека

Примеры двух компонент колебаний траектории изометрического усилия (медленного тренда и быстрых колебаний/тремора) для руки здорового человека и больного с дрожательной формой болезни Паркинсона показаны на рис. 6.1. Амплитуда быстрой непроизвольной составляющей траектории изометрического усилия (тремора) для здорового человека в два раза меньше амплитуды тремора больного; отличия в частотах визуально не обнаруживаются.

При шестиуровневом вейвлет-разложении для частоты дискретизации исходного сигнала 100 Гц и центральной частоты $fr = 0,71$ Гц материнского вейвлета Добеши $db4$ первому уровню разложения соответствуют частоты, локализованные около частоты вейвлета на этом уровне разложения, т. е. около частоты 71 Гц, а последнему уровню — около 2,2 Гц. При этом на первом уровне разложения отфильтровываются частоты, превышающие 71 Гц, на втором уровне — частоты выше 36 Гц и т. д.

Для всех компонент разложения D_3 , D_4 , D_5 физиологического тремора характерен спектр мощности, содержащий множество частот в широком диапазоне с максимумами в интервалах от 2 до 16 Гц (рис. 6.2, а–в).

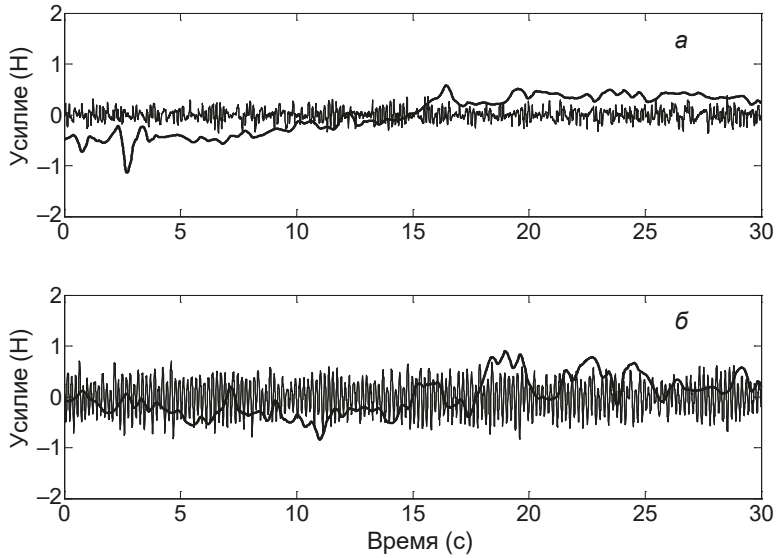


Рис. 6.1. Примеры двух компонент колебаний траектории изометрического усилия (тренда и тремора): а — для руки здорового человека; б — для руки больного с дрожательной формой болезни Паркинсона (тренд обозначен жирной линией)

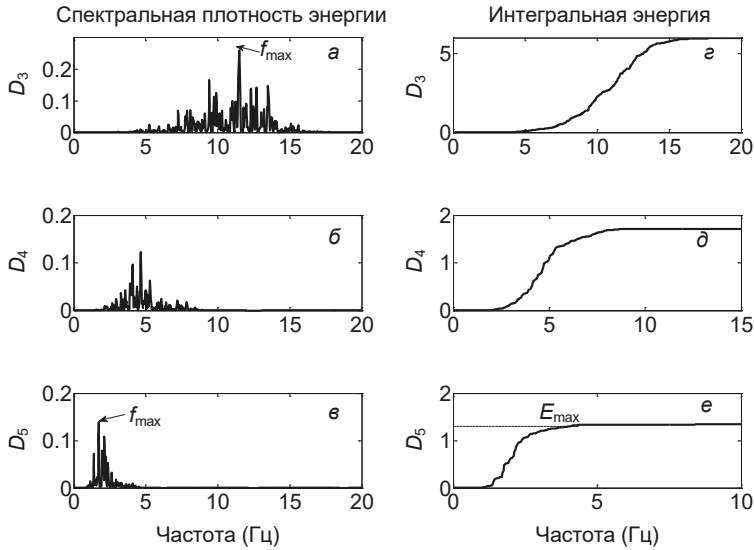


Рис. 6.2. Спектральная плотность энергии и интегральная энергия трех компонент разложения: D_3 — D_5 для физиологического тремора

Интеграл от спектральной плотности энергии каждой компоненты сигнала определяет накопление спектральной плотности энергии этой компоненты в пределах заданной полосы частот (f_1, f_2), поэтому максимумы в энергетических спектрах отражаются в уровнях накопленной энергии этих компонент. Графики интегральной энергии трех компонент разложения для физиологического тремора представлены на рис. 6.2, *г—е*. Максимальный уровень накопления принимается в качестве значения E_{\max} , которое используется в формуле [200]:

$$k = \frac{E_{\max}}{(f_2 - f_1)f_{\max}}$$

для вычисления энергетического параметра спектральной плотности энергии.

Спектры мощности и значения интегральной энергии детализирующих компонент разложения $D_3 — D_5$ для паркинсонического тремора представлены на рис. 6.3.

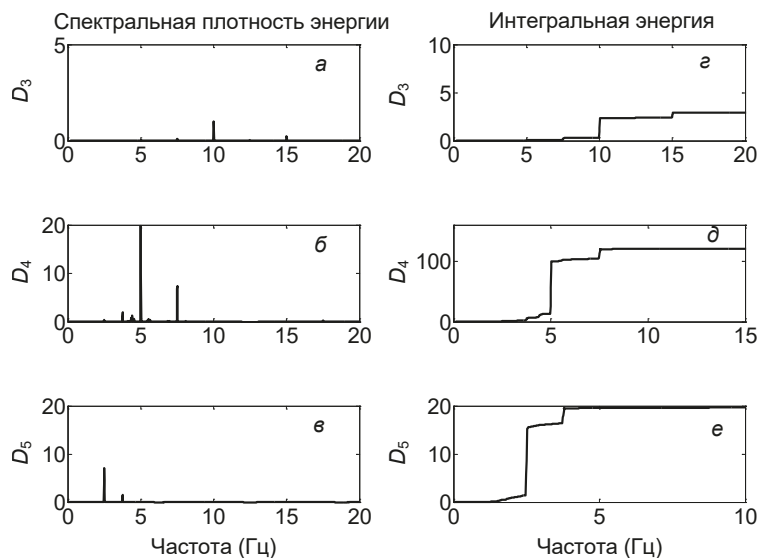


Рис. 6.3. Спектральная плотность энергии и интегральная энергия трех компонент разложения $D_3 — D_5$ для паркинсонического тремора

Появление узких пиков в энергетических спектрах больного подтверждает хорошо известный эффект синхронизации моторных волокон, в то время как моторные волокна здорового человека генерируют импульсы несинхронно [201]. Эффект синхронизации обнаруживается на всех уровнях разложения.

6.3. Оценка эффективности лекарственного воздействия на двигательную активность человека на основании изучения вейвлетных свойств тремора

Для клинической практики огромное значение имеют обоснованность выбора того или иного лекарственного препарата и исследования его влияния на изменение функциональных свойств. В этом контексте представляется целесообразным выявить корреляции между клиническими проявлениями тремора, их уменьшением после приема лекарственных препаратов и изменением вейвлетных характеристик произвольных колебаний руки человека на фоне такого приема.

Колебания изометрического усилия руки больного с дрожательной формой болезни Паркинсона до и через 3 ч после приема больным антипаркинсонического препарата «Наком» (комбинация леводопы с карбидопой) в привычной для него дозе (леводопа/бенсаразид 200 мг/50 мг) показаны на рис. 6.4, а, б. Соответствующие им спектры мощности приведены на рис. 6.4, г, д. Физиологический тремор и его спектр для сравнения представлен на рис. 6.4, в, е.

Амплитуда тремора больного паркинсонизмом до приема лекарства в 2,5 раза превышает амплитуду тремора здорового добровольца, при этом спектральная плотность энергии максимальна в частотном диапазоне от 1 до 6 Гц (см. рис. 6.4, а, г). После приема препарата у этого больного отмечается существенное уменьшение амплитуды произвольных колебаний в условиях выполнения двигательной задачи, а также снижение клинических признаков паркинсонизма. Спектральная плотность энергии тремора при этом отличается от характерной для здорового человека отсутствием колебаний в диапазоне 8–16 Гц (см. рис. 6.4, б, д).

Спектральная плотность энергии трех компонент вейвлет-разложения D_3 — D_5 и интегральная энергия этих компонент для паркинсонического тремора после приема больным накомом представлена на рис. 6.5.

После приема препарата у этого больного исчезают узкие пики в энергетических спектрах и появляется множество дополнительных частот, что свидетельствует о снижении или даже исчезновении синхронизации моторных волокон. Амплитуда всех компонент разложения также уменьшается, количественно подтверждая клиническую эффективность данного препарата для конкретного пациента.

Рассмотрим далее количественные показатели вейвлетных характеристик тремора, усредненные по тестируемым в каждой группе. Зависимости средних значений энергетического параметра k от уровня разложения, полученные в двух тестах для здоровых и больных до и после введения больным накомом, изображены на рис. 6.6 в полулогарифмическом масштабе. В первом тесте испытуемый удерживал усилие пальцами снизу вверх, а тыльная сторона ладони обеих выпрямленных рук прижималась к основанию платформы;

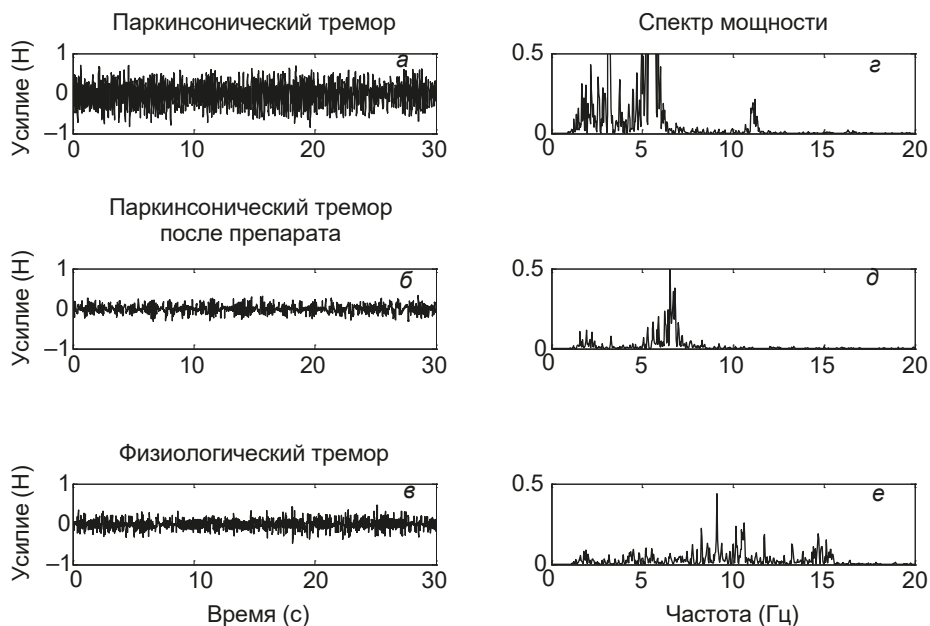


Рис. 6.4. Примеры физиологического и паркинсонического тремора и их спектров мощности до и через 3 ч после приема накома

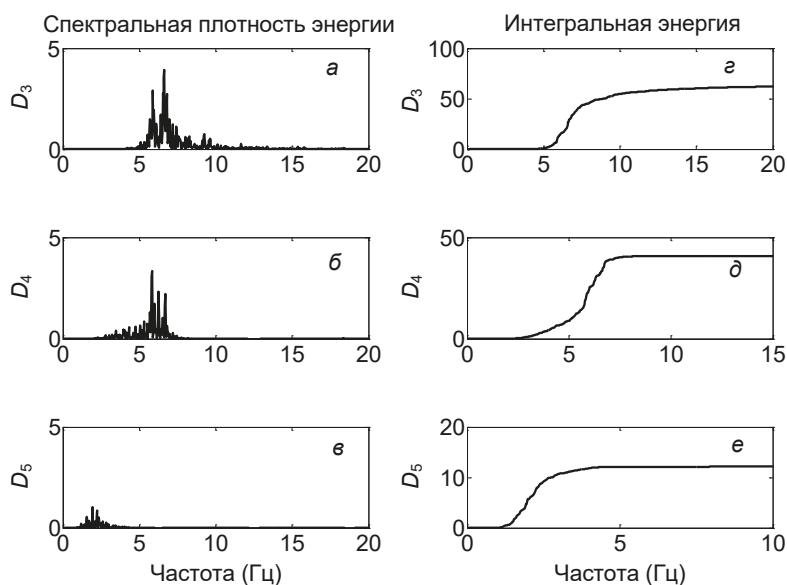


Рис. 6.5. Спектральная плотность энергии трех компонент вейвлет-разложения D_3 — D_5 и интегральная энергия этих компонент после приема больным антипаркинсонического препарата

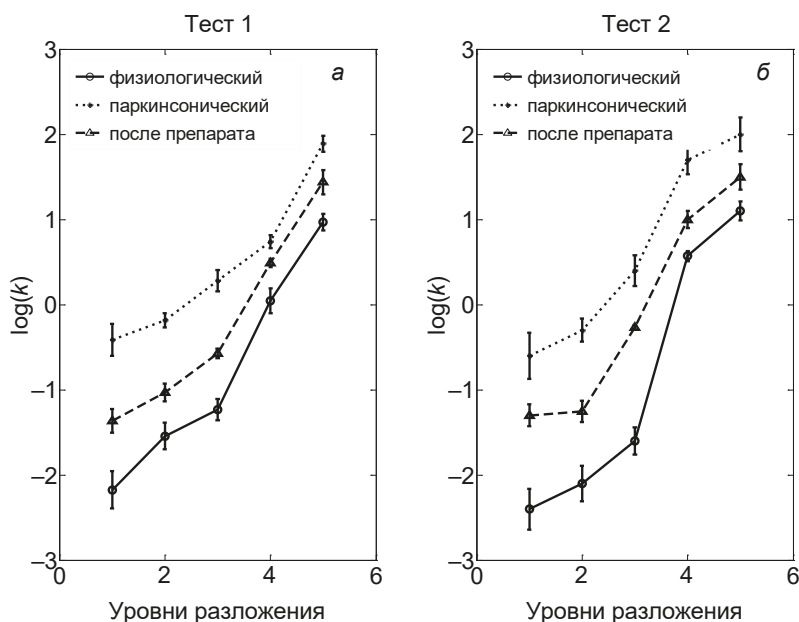


Рис. 6.6. Зависимости средних (по тестируемым) значений энергетического параметра k от уровня вейвлет-разложения детализирующих компонент тремора

во втором тесте усилие удерживалось сверху вниз пальцами выпрямленных вперед рук.

В обоих тестах значение энергетического параметра k возрастает на каждом последующем уровне разложения, при этом наибольшие отличия (на два порядка) наблюдаются на первых трех уровнях разложения, т. е. для более высоких частотных компонент. Начиная с четвертого уровня разложения отличия в средних значениях параметра становятся меньше.

В табл. 6.1 и 6.2 показаны отношения средних значений параметров r_1 и r_2 , полученных в сравнении «здоровый — больной до введения накома» и «здоровый — больной после введения накома» для тестов первого и второго типов соответственно. Эти параметры характеризуют, во сколько раз значение энергетического параметра k для паркинсонического тремора превышает значение этого параметра для физиологического тремора:

$$r_1 = \frac{k_{\text{паркин}}}{h_{\text{здоров}}}, \quad r_2 = \frac{k_{\text{паркин+препарат}}}{h_{\text{здоров}}}.$$

В первом тесте, при усилии пальцами левой и правой руки с упором на тыльную сторону ладони, средние значения параметра k для паркинсонического тремора на первом уровне разложения в 56 и 63 раза соответственно

Таблица 6.1. Сравнение различий в средних (по тестируемым) значениях параметров r_1 и r_2 спектральной плотности энергии тремора на различных уровнях вейвлет-разложения произвольных колебаний изометрического усилия руки здорового и больного человека (тест 1: усилие пальцами левой или правой рук с упором на тыльную сторону ладони)

Уровни разложения	1	2	3	4	5
<i>Усилие пальцами левой руки</i>					
r_1	55,7 ± 5	31,5 ± 2	22,7 ± 1,4	7,7 ± 0,5	4,7 ± 0,3
r_2	6,2 ± 0,5	6,3 ± 0,5	4,5 ± 0,3	2,6 ± 0,2	2,5 ± 0,2
Δ (%)	88,8 ± 9	80,3 ± 8	78,2 ± 7	64,9 ± 6	46,8 ± 4
<i>Усилие пальцами правой руки</i>					
r_1	62,5 ± 0,6	51,7 ± 5	30,6 ± 3	13,5 ± 1	7,9 ± 0,6
r_2	12,5 ± 1,3	11,3 ± 1	9,8 ± 0,7	2,7 ± 0,2	2,5 ± 0,2
Δ (%)	80,1 ± 8	78,1 ± 7	72,5 ± 7	70,8 ± 8	68,1 ± 6

Таблица 6.2. Сравнение различий в средних значениях r_1 и r_2 на различных уровнях вейвлет-разложения тремора, возникающего во время теста 2: при усилении пальцами выпрямленной левой или правой руки

Уровни разложения	1	2	3	4	5
<i>Усилие пальцами левой руки</i>					
r_1	69,7 ± 7	45,5 ± 4	42,8 ± 4	17,7 ± 1	8,7 ± 0,7
r_2	22,3 ± 2	17,6 ± 1	15,4 ± 1	3,3 ± 0,3	3,8 ± 0,3
Δ (%)	68,7 ± 6	65,1 ± 7	64,2 ± 6	57,8 ± 5	56,7 ± 6
<i>Усилие пальцами правой руки</i>					
r_1	52,5 ± 0,5	43,6 ± 4	32,8 ± 3	23,4 ± 2	10,3 ± 1
r_2	22,3 ± 2,2	21,6 ± 2	19,8 ± 2	13,8 ± 1	6,2 ± 0,5
Δ (%)	57,1 ± 5	48,3 ± 3	41,5 ± 4	40,7 ± 4	38,6 ± 3

превышают средние значения k для физиологического тремора (данные r_1 табл. 6.1). Во втором тесте, с усилием пальцами выпрямленной левой и правой рук, это превышение составляет 70 и 53 раза (данные r_1 табл. 6.2). С повышением уровня разложения различия между относительными значениями параметра k для больных и здоровых уменьшаются, но и для пятого

уровня разложения (частоты вейвлета вблизи 2,2 Гц) эти значения отличаются более чем в 4 раза (данные r_1 табл. 6.1 и 6.2).

После введения больным антипаркинсонического препарата отличия между средними значениями энергетического параметра k для здоровых и больных уменьшаются на всех уровнях разложения. В первом тесте на первом уровне разложения эти различия превышают 6 и 12 раз (значения r_2 для левой и правой рук соответственно), на четвертом и пятом уровнях разложения различия составляют 2,5 раза (значения r_2 табл. 6.1).

Во втором тесте на первом уровне разложения различия в физиологическом и паркинсоническом треморе после введения больным накома составляют не менее 22 раз как для левой, так и для правой выпрямленной руки (см. данные r_2 табл. 6.2), а на последнем уровне разложения не превышали 6,5 раз (см. табл. 6.2). Это свидетельствует о том, что через 3 ч после введения препарата, возмещающего дефицит дофамина в базальных ганглиях, тремор, возникающий в процессе поддержания изометрического усилия больными с дрожательной формой паркинсонизма, значительно меньше отличается по энергетическим характеристикам от физиологического тремора, чем до введения антипаркинсонического препарата.

Величина $\Delta(\%) = \frac{r_1 - r_2}{r_1} 100\%$, характеризующая относительное уменьшение значения энергетического параметра k после введения накома, также приведена в табл. 6.1 и 6.2. Данные таблиц показывают, что для высокочастотных детализирующих компонент во всех тестах эта величина Δ больше величины, полученной для низкочастотных компонент разложения. При этом наибольшие значения относительных уменьшений параметра k характерны для первого теста. Следовательно, детализирующие компоненты тремора чувствительны к изменениям положения руки при выполнении заданной двигательной задачи.

Нахождение мгновенного распределения энергии тремора по частотам $|W(f, t_0)|^2$ и интегрального распределения энергии вейвлетного спектра тремора по частотам в интервале времени $[t_1, t_2]$, т.е. глобального вейвлетного спектра $E(f)$, позволяет определить значительное повышение (в 300 раз) максимума глобальной энергии тремора E_{\max} для пациента с болезнью Паркинсона по сравнению с этим значением, полученным для здорового человека (рис. 6.7).

Максимальное значение E_{\max} энергии глобального вейвлетного спектра для физиологического тремора находится в диапазоне от 8 до 16 Гц. Для патологического тремора это значение сдвинуто в диапазон от 4 до 8 Гц. После действия антипаркинсонического препарата происходит многократное уменьшение глобальной энергии вейвлетного спектра практически до значения, соответствующего здоровому добровольцу (см. рис. 6.7).

Подобная динамика вейвлетных характеристик наблюдалась в непродолжительных колебаниях в первом тесте у $65 \pm 4\%$ пациентов с синдромом

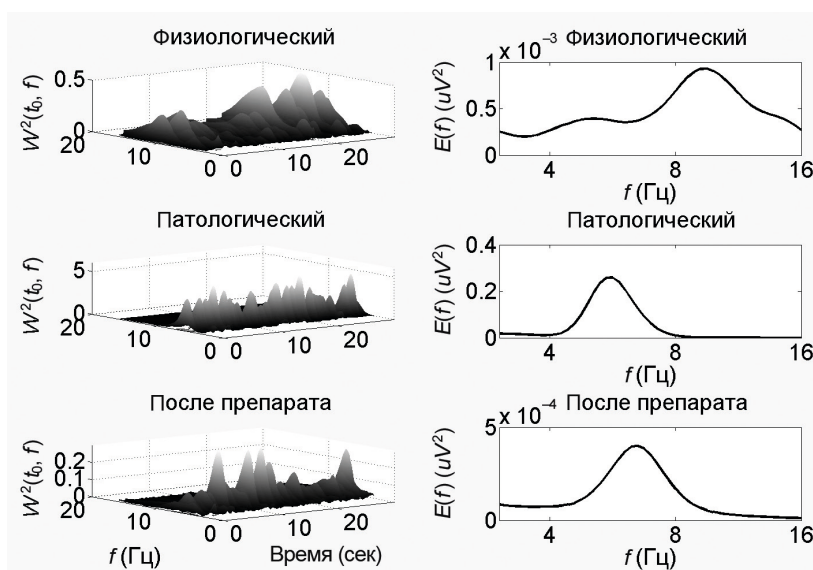


Рис. 6.7. Примеры частотно-временных распределений энергии $|W(a, t_0)|^2$ тремора и глобальных вейвлетных спектров для здорового человека и больного, страдающего синдромом паркинсонизма до и после приема больным антипаркинсонического препарата

паркинсонизма и у $69 \pm 5\%$ больных во втором тесте. В треморе остальных $35 \pm 2\%$ и $31 \pm 2\%$ больных соответственно происходили менее значительные изменения характеристик после приема препарата, которые коррелировали с меньшим сдвигом значения максимума глобальной энергии вейвлетного спектра в сторону значений, характерных для здоровых добровольцев.

Таким образом, показана возможность оценки эффективности лекарственного антипаркинсонического воздействия для каждого конкретного пациента на основании изучения вейвлетных характеристик тремора руки, проявляющегося при выполнении заданной двигательной задачи.

6.4. Мультифрактальные характеристики произвольных колебаний руки человека

Для оценки различий в длинах интервалов физиологического и патологического тремора были исследованы мультифрактальные свойства произвольных колебаний руки тестируемых лиц. Усредненные (по тестируемым) зависимости скейлинговых экспонент $\tau(q)$, полученные для физиологического и патологического тремора двумя методами мультифрактального анализа (методом поиска максимумов модулей вейвлет-коэффициентов (WTMM-алгоритм) и методом анализа флуктуаций относительно тренда (MF-DFA-

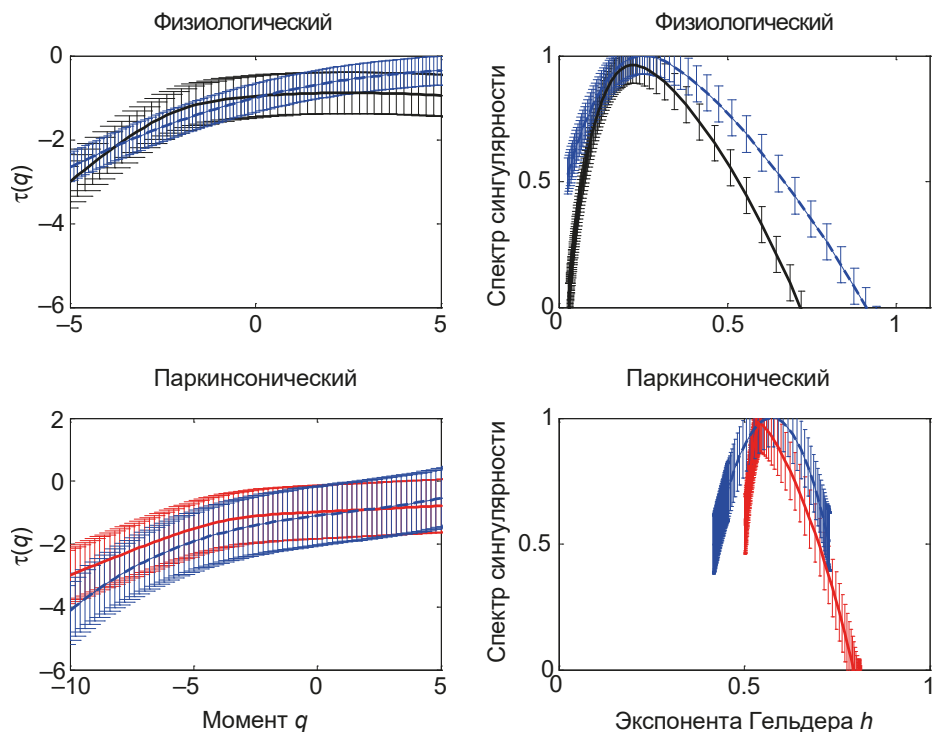


Рис. 6.8. Примеры усредненных спектров скейлинговых экспонент $\tau(q)$ и спектров сингулярности $D(h)$ для произвольных колебаний руки, полученные с помощью WTMM-алгоритма (сплошные кривые) и MF-DFA-алгоритма (штрихпунктирные кривые)

алгоритм)), представлены на рис. 6.8. Обе зависимости нелинейны, что свидетельствует о большом числе экспонент Гельдера $h(q)$ как для физиологических, так и для патологических произвольных колебаний руки. Это подтверждают спектры сингулярности, $D(h)$, вычисленные с помощью двух мультифрактальных алгоритмов, демонстрирующие значительную степень мультифрактальности тремора руки здорового человека и человека с болезнью Паркинсона (рис. 6.8).

Таким образом, мультифрактальность характерна не только для физиологического, но и для патологического тремора руки человека, страдающего болезнью Паркинсона. При этом экспоненты Гельдера $h(q)$ отличаются для физиологического и патологического тремора. Так, произвольные колебания руки здорового человека, возникающие при выполнении поставленной двигательной задачи, характеризуются большей, по сравнению с тремором руки больного с синдромом паркинсонизма, шириной $\Delta h = 0,85 \pm 0,07$ спектра сингулярности (результаты WTMM-алгоритма) и $\Delta h = 0,75 \pm 0,07$ (результаты MF-DFA-алгоритма). Уменьшение ширины спектра сингулярности для паркинсонического тремора показывает снижение неоднородности и степени

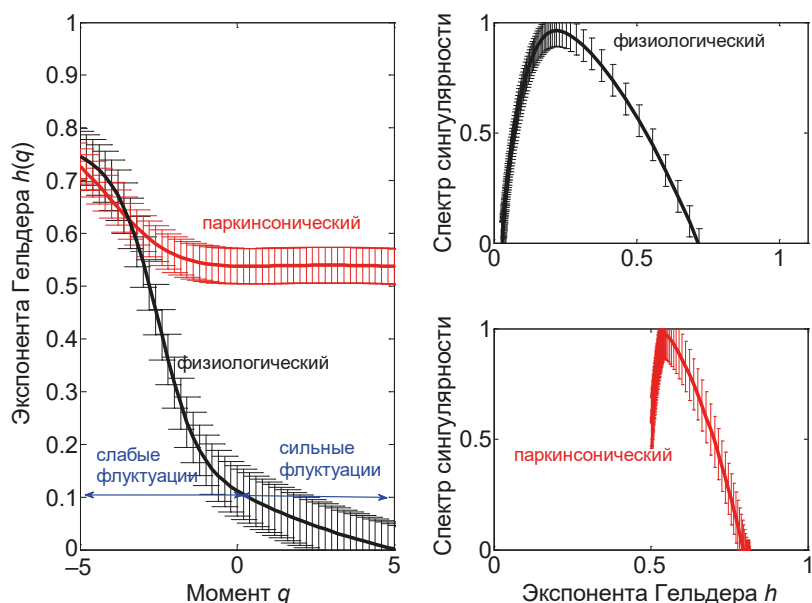


Рис. 6.9. Зависимости экспонент Гельдера $h(q)$ и спектры сингулярности $D(h)$ для физиологического и паркинсонического тремора руки

мультифрактальности произвольных колебаний руки в случае наличия у человека двигательных дисфункций.

Широкий спектр сингулярности физиологического тремора соответствует как антикоррелированной динамике последовательных значений траектории изометрического усилия (при $h < 0,5$), так и коррелированной (при $h > 0,5$). В первом случае за малым значением амплитуды колебаний траектории следует большое значение, а за большим — малое. Во втором случае после малой величины следует тоже малая величина.

Для паркинсонического тремора характерно исчезновение антикоррелированной динамики и возникновение исключительно коррелированных последовательных значений амплитуды колебаний ($h > 0,5$). Возрастание степени коррелированности, в свою очередь, обуславливает значительное повышение амплитуды паркинсонического тремора и энергии его вейвлетного спектра.

Отметим, что уменьшение ширины спектра для патологического тремора, по сравнению с физиологическим тремором, происходит за счет снижения вклада сильных флуктуаций, так как при положительных значениях q спектр сингулярностей вырождается в точку, а величина h принимает единственное значение, близкое к 0,5 (рис. 6.9). Это приводит к тому, что, в отличие от физиологического тремора, для паркинсонического практически весь спектр сингулярности находится в области, соответствующей вкладу слабых флуктуаций последовательных значений колебаний.

6.5. Оценка эффективности лекарственного воздействия на двигательную активность человека на основании мультифрактальных свойств тремора

Определим корреляции между клиническими проявлениями тремора до и после приема лекарственных препаратов и изменением на этом фоне мультифрактальных характеристик произвольных колебаний руки человека.

На рис. 6.10 представлены сравнительные усредненные зависимости экспонента Гельдера $h(q)$ и спектры сингулярности $D(h)$, вычисленные с помощью WTMM-алгоритма для произвольных колебаний руки человека во время поддержания изометрического усилия до и после приема антипаркинсонического препарата.

Результаты мультифрактального анализа показывают, что через 3 ч после приема больным антипаркинсонического препарата в привычной для него дозе наблюдается увеличение ширины Δh и асимметрии Δ спектра сингулярности, что означает повышение степени мультифрактальности и приближение

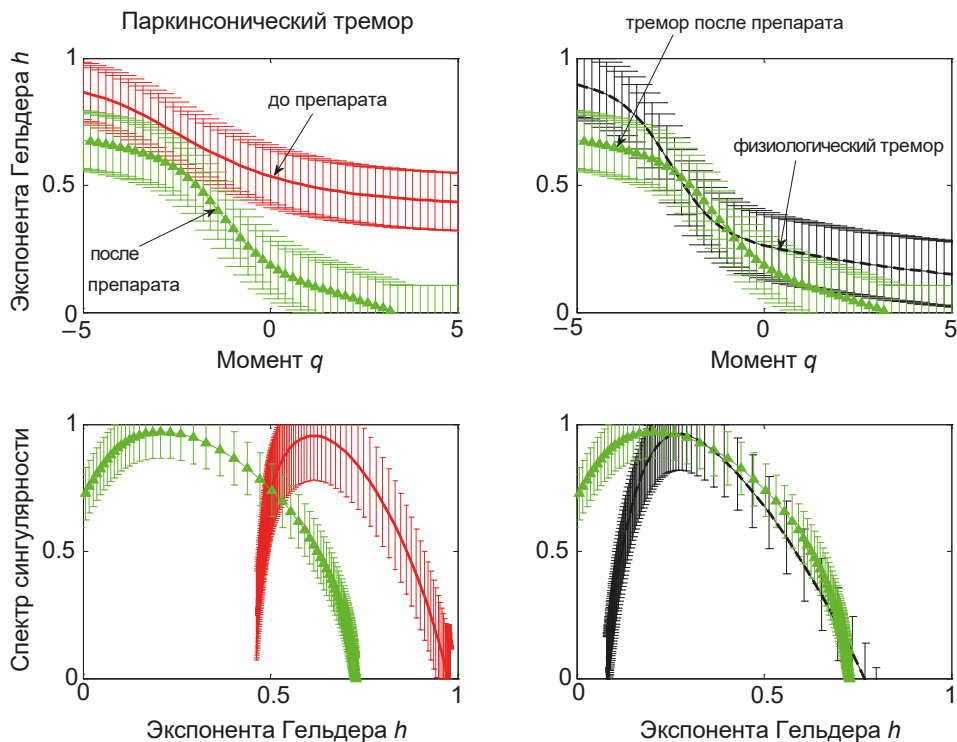


Рис. 6.10. Усредненные мультифрактальные характеристики паркинсонического тремора до и после приема антипаркинсонического препарата (красные и зеленые кривые соответственно). Для сравнения приведены усредненные мультифрактальные кривые для физиологического тремора (черные кривые)

значений этих мультифрактальных параметров к значениям, характерным для тремора руки здорового человека (см. рис. 6.10). При этом увеличение степени мультифрактальности обусловлено увеличением вклада сильных флуктуаций, приводящем к уменьшению долговременных корреляций и возрастанию антикоррелированной динамики, что соответствует частичному смещению спектра сингулярности в диапазон значений экспонент Гельдера $h < 0,5$.

Обобщенные сравнительные данные, касающиеся изменения вейвлетных и мультифрактальных параметров произвольных колебаний руки здоровых добровольцев и лиц с болезнью Паркинсона до и после приема последними антипаркинсонического препарата представлены в табл. 6.3 и 6.4: табл. 6.3 соответствует результатам первого теста — при усилии пальцами руки с упором на тыльную сторону ладони, табл. 6.4 описывает результаты второго теста — с усилием пальцами выпрямленной руки. Усреднение проводилось внутри каждой группы тестируемых, статистика $p < 0,05$ определяет значимые отличия между характеристиками патологического и физиологического тремора.

Таблица 6.3. Сравнение средних значений максимумов энергии вейвлетного спектра, ширины и асимметрии спектра сингулярности тремора руки здоровых добровольцев и пациентов с болезнью Паркинсона до и после приема последними антипаркинсонического препарата

Тремор	Рука	$E_{\max} \times 10^{-4}$	Δh	Δ	Клинические проявления
Физиологический	Правая	$7,5 \pm 0,3$	$0,75 \pm 0,06$	$0,37 \pm 0,03$	Отсутствуют
	Левая	$6,8 \pm 0,2$	$0,82 \pm 0,07$	$0,42 \pm 0,04$	
Паркинсонический	Правая	2150 ± 115	$0,34 \pm 0,03$	$0,14 \pm 0,03$	Присутствуют
	Левая	2397 ± 146	$0,29 \pm 0,02$	$0,19 \pm 0,01$	
Паркинсонический после препарата (68 ± 6 % пациентов)	Правая	$6,2 \pm 0,1$	$0,81 \pm 0,08$	$0,51 \pm 0,05$	Отсутствуют
		$p = 0,087$	$p = 0,096$	$p = 0,081$	
	Левая	$8,2 \pm 0,3$	$0,86 \pm 0,07$	$0,56 \pm 0,05$	
		$p = 0,092$	$p = 0,091$	$p = 0,082$	
Паркинсонический после препарата (32 ± 3 % пациентов)	Правая	1870 ± 106	$0,43 \pm 0,03$	$0,13 \pm 0,01$	Присутствуют
		$p = 0,036$	$p = 0,032$	$p = 0,041$	
	Левая	1787 ± 92	$0,35 \pm 0,02$	$0,17 \pm 0,01$	
		$p = 0,042$	$p = 0,027$	$p = 0,045$	

Таблица 6.4. Сравнение мультифрактальных параметров Δh и Δ , а также максимума глобальной энергии E_{\max} тремора руки здоровых добровольцев и пациентов с болезнью Паркинсона при выполнении теста 2, с усилием пальцами выпрямленной руки

Тремор	Рука	$E_{\max} \times 10^{-4}$	Δh	Δ	Клинические проявления
Физиологический	Правая	$8,7 \pm 0,3$	$0,78 \pm 0,07$	$0,38 \pm 0,04$	Отсутствуют
	Левая	$7,9 \pm 0,3$	$0,69 \pm 0,05$	$0,45 \pm 0,05$	
Паркинсонический	Правая	1976 ± 101	$0,38 \pm 0,02$	$0,11 \pm 0,01$	Присутствуют
	Левая	2110 ± 131	$0,41 \pm 0,03$	$0,15 \pm 0,01$	
Паркинсонический после препарата (63 \pm 6% пациентов)	Правая	$9,3 \pm 0,3$	$0,71 \pm 0,07$	$0,41 \pm 0,04$	Отсутствуют
		$p = 0,081$	$p = 0,079$	$p = 0,083$	
	Левая	$7,3 \pm 0,2$	$0,74 \pm 0,07$	$0,54 \pm 0,04$	
		$p = 0,078$	$p = 0,081$	$p = 0,086$	
Паркинсонический после препарата (37 \pm 3% пациентов)	Правая	1933 ± 113	$0,42 \pm 0,02$	$0,22 \pm 0,01$	Присутствуют
		$p = 0,047$	$p = 0,032$	$p = 0,036$	
	Левая	1881 ± 103	$0,37 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,01$	
		$p = 0,039$	$p = 0,044$	$p = 0,042$	

Достоверность различий между двумя средними величинами для произвольных колебаний руки здоровых добровольцев при выполнении ими заданной двигательной задачи и тремора пациентов с болезнью Паркинсона до приема лекарственного препарата в обоих тестах и для обеих рук составляла не менее 95 % ($p < 0,05$). Таким образом, статистически значимые отличия между состояниями (патологический или физиологический тремор) выявлялись по всем рассматриваемым параметрам: по величине максимума глобальной вейвлетной энергии тремора E_{\max} и по значениям мультифрактальных параметров ширине Δh и асимметрии Δ спектра сингулярности.

Во всех тестах для произвольных колебаний руки здорового человека ширина и асимметрия спектра сингулярности имеют максимальные значения ($\Delta h > 0,65$ и $\Delta > 0,35$), а глобальная вейвлетная энергия тремора — наименьшие ($E_{\max} \approx 7 \times 10^{-4}$). Для тремора пациентов с болезнью Паркинсона, наоборот, ширина и асимметрия спектра сингулярности имеют минимальные значения ($\Delta h < 0,25$ и $\Delta < 0,20$), а глобальная вейвлетная энергия тремора намного больше энергии физиологического тремора ($E_{\max} \approx 2 \times 10^{-1}$).

Исчезновение клинических признаков патологического тремора на фоне приема антипаркинсонических препаратов, регистрируемое в среднем

у $68 \pm 6\%$ пациентов с синдромом паркинсонизма для двигательной задачи первого теста и у $63 \pm 6\%$ пациентов для задачи второго теста сопровождается приближением мультифрактальных и энергетических параметров к значениям, характерным для здоровых лиц. Для $32 \pm 3\%$ и $37 \pm 3\%$ пациентов, соответственно, через 3 ч после приема лекарственного препарата обнаруживаются менее значительные изменения характеристик, а именно глобальная энергия физиологического тремора или не снижается, или снижается в меньшей степени, а мультифрактальные параметры, увеличиваясь, не достигают физиологических значений. Таким образом, клинические проявления патологического тремора коррелируют, во-первых, со значительным повышением глобальной энергии вейвлетного спектра и, во-вторых — с уменьшением ширины и асимметрии спектра сингулярности. При этом улучшение функционального состояния (снижение амплитуды патологического тремора) соответствует уменьшению долговременных корреляций и возрастанию случайности *up-down patterns*, что соответствует частичному смещению спектра сингулярности в диапазон значений экспонент Гельдера, характерный для тремора руки здорового человека.

6.6. Сравнительный анализ вейвлетных и мультифрактальных характеристик тремора пациентов с болезнью Паркинсона и пациентов с синдромом эссенциального тремора

Для выявления изменений в динамической сложности колебаний руки при возрастании степени отклонения двигательной функции человека от нормы сравним энергетические характеристики произвольных колебаний руки здорового человека, пациентов с болезнью Паркинсона и пациентов с синдромом эссенциального тремора при выполнении ими заданной двигательной задачи, состоящей в поддержании изометрического усилия пальцами руки.

Примеры колебаний быстрой компоненты траектории изометрического усилия руки пациента с дрожательной формой болезни Паркинсона и пациента с эссенциальным тремором приведены на рис. 6.11, а, б. Эти колебания нерегулярны, амплитуда паркинсонического тремора в 2 раза превышает амплитуду тремора здорового добровольца (рис. 6.11, в). Амплитуда эссенциального тремора отличается от амплитуды физиологического тремора в 1,5 раза.

Спектр мощности тремора здорового человека содержит, как правило, множество частот в диапазоне от 4 до 16 Гц, в отличие от одного или двух ярко выраженных максимумов: в интервале от 5 до 6 Гц — для тремора больного паркинсонизмом и на частоте 6 или 7 Гц — для эссенциального тремора (рис. 6.12).

Результаты непрерывного вейвлет-разложения тремора в виде трехмерных вейвлетных поверхностей в пространстве $(f, t_0, |W(f, t_0)|^2)$ для тех же

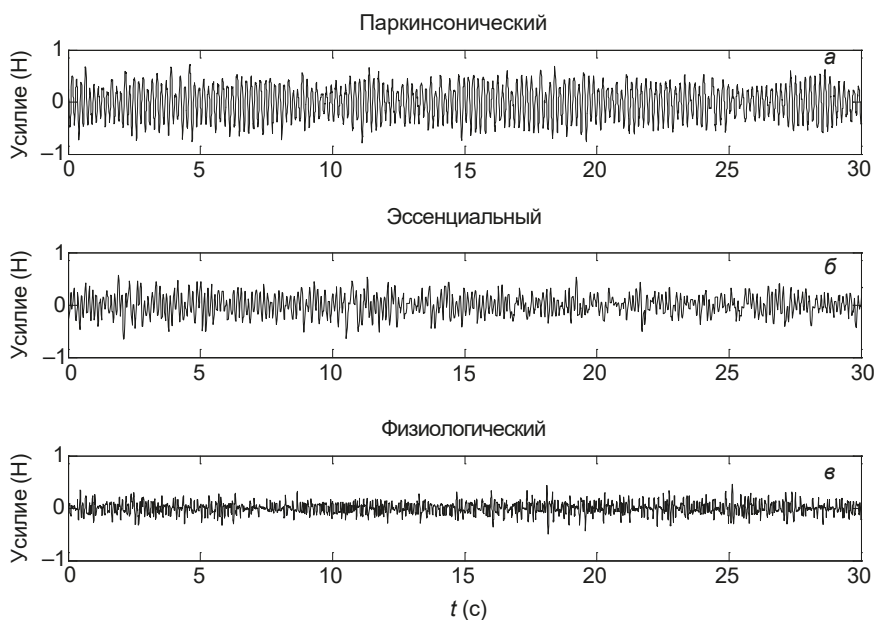


Рис. 6.11. Примеры тремора руки пациента с дрожательной формой болезни Паркинсона и пациента с эссенциальным тремором и произвольные колебания руки здорового человека

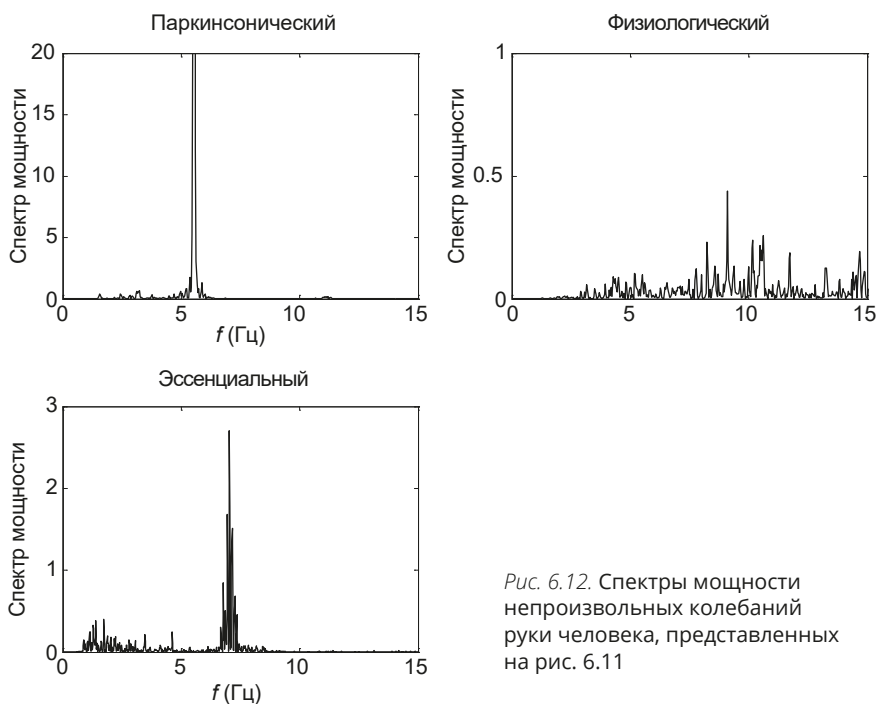


Рис. 6.12. Спектры мощности произвольных колебаний руки человека, представленных на рис. 6.11

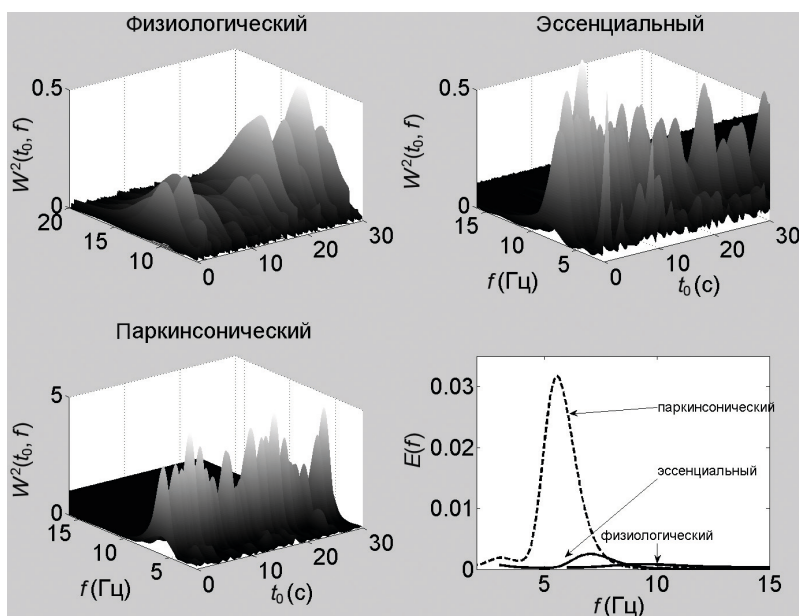


Рис. 6.13. Примеры частотно-временных распределений энергии $|W(a, t_0)|^2$ тремора и глобальных вейвлетных спектров $E(f)$ для физиологического, паркинсонического и эссенциального тремора

лиц показаны на рис. 6.13. Величины максимумов, полученных для физиологического и эссенциального тремора, сопоставимы и более чем в 8 раз меньше значений, вычисленных для паркинсонического тремора.

Для паркинсонического тремора максимум (E_{\max}) амплитуды глобального спектра составляет $0,031 \pm 0,004$ (Н) и сдвинут в интервал от 4 до 7,5 Гц, а для эссенциального тремора определяются два максимума ($0,0021 \pm 0,0002$ (Н) и $0,0019 \pm 0,0002$ (Н)) на частотах 6 и 9 Гц (рис. 6.13). Максимум амплитуды глобального спектра паркинсонического тремора имеет на порядок большую величину, чем максимум амплитуды глобального спектра эссенциального тремора ($0,03 \pm 0,003$ (Н)) (рис. 6.14).

Проанализируем различия во фрактальных характеристиках двух видов патологического тремора. Усредненные (внутри группы) зависимости скейлинговых экспонент $\tau(q)$, экспонент Гельдера, $h(q)$ и спектров сингулярности $D(h)$ для физиологического, паркинсонического и эссенциального тремора даны на рис. 6.15 и 6.16. Представленные зависимости $h(q)$ свидетельствуют о большом числе экспонент Гельдера для тремора руки человека с синдромом эссенциального тремора (см. рис. 6.15, б, г). Это отражается в широких спектрах сингулярностей $D(h)$ (рис. 6.16, б) и, следовательно, в значительных степенях мультифрактальности эссенциального тремора.

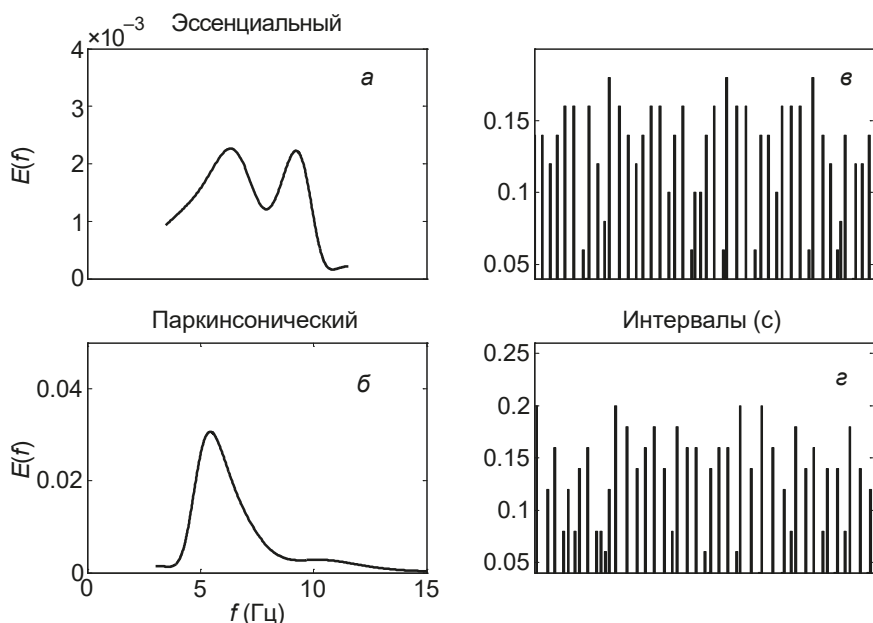


Рис. 6.14. Глобальные вейвлетные спектры $E(f)$ и интервалы между локальными максимумами паркинсонического и эссенциального тремора

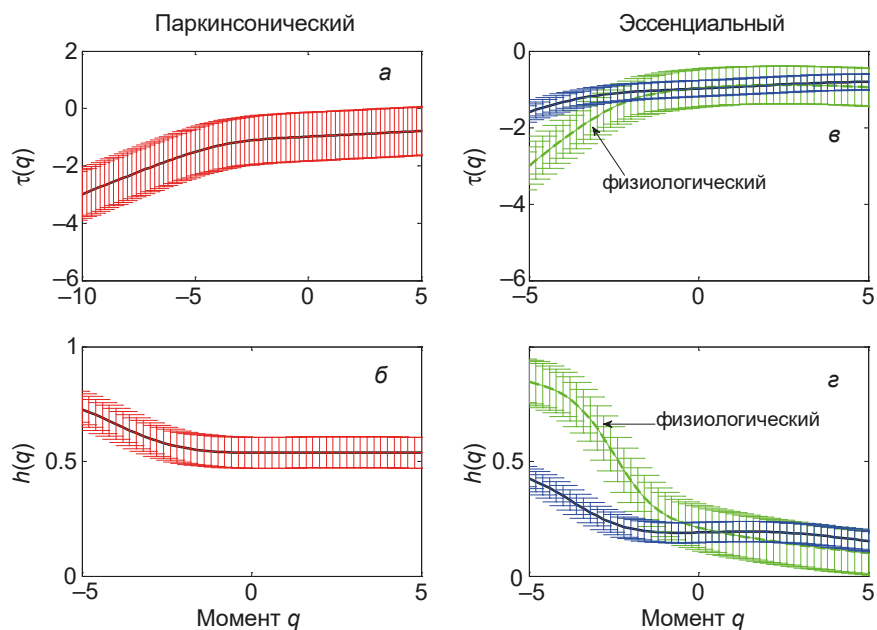


Рис. 6.15. Примеры усредненных зависимостей $h(q)$, характеризующих большое число экспонент Гельдера для физиологического, паркинсонического и эссенциального тремора

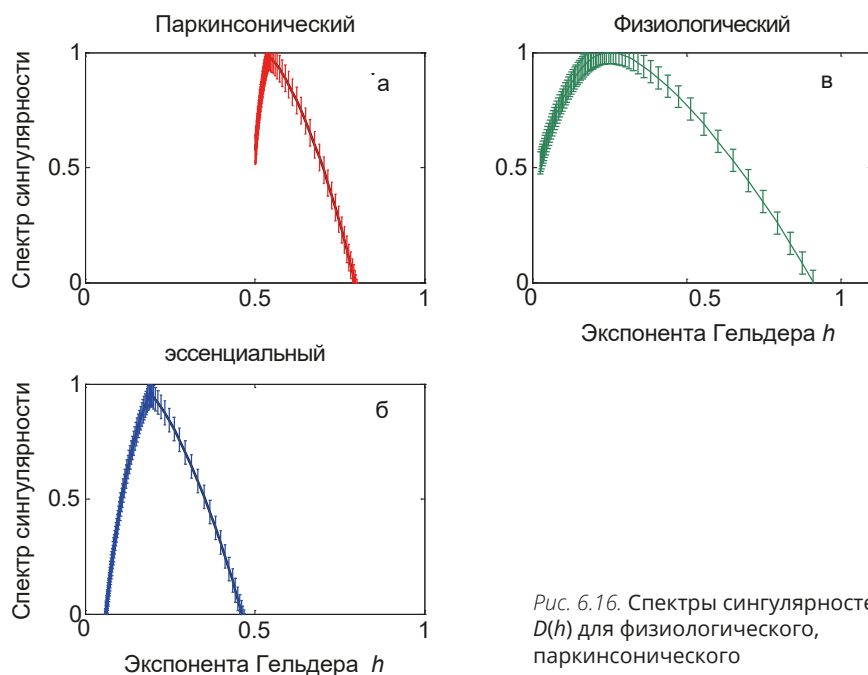


Рис. 6.16. Спектры сингулярностей $D(h)$ для физиологического, паркинсонического и эссенциального тремора

Паркинсонический тремор характеризуется наименьшей шириной $\Delta h = 0,23 \pm 0,02$ и асимметрией спектра сингулярности $\Delta = 0,08 \pm 0,008$ спектра сингулярности и, соответственно, минимальной степенью мультифрактальности. Мультифрактальные параметры эссенциального тремора имеют промежуточные значения $\Delta h = 0,46 \pm 0,05$ и $\Delta = 0,21 \pm 0,02$, большие, чем значения для паркинсонического тремора, но меньшие, чем значения, вычисленные для физиологического тремора.

Главным различием в спектрах сингулярностей паркинсонического и эссенциального тремора является степень коррелированности последовательных значений тремора. В отличие от коррелированной динамики паркинсонического тремора, для тремора эссенциального характерно наличие антикоррелированной динамики.

Отметим, что описанная выше динамика в мультифрактальных характеристиках произвольных колебаниях руки наблюдалась для тремора всех тестируемых лиц. Это позволило нам усреднить данные внутри каждой группы. Сравнительные усредненные результаты приведены в табл. 6.5, данные которой свидетельствуют об отсутствии статистически значимых отличий в средних значениях характеристик тремора для левой и правой рук как в группе здоровых тестируемых, так и в группе лиц с эссенциальным и паркинсоническим тремором (статистика $p_1 > 0,05$ по тесту Манна — Уитни).

Таблица 6.5. Сравнение средних значений вейлетных и мультифрактальных характеристик. Различия в треморе левой и правой рук оценивались для $p_1 < 0,05$ по тесту Манна — Уитни

Характеристики тремора	Рука	Физиологический	Паркинсонический	Статистика p_2	Эссенциальный	Статистика p_3
$E_{\max} \times 10^{-4}$	Левая	$7,3 \pm 0,2$	308 ± 28	0,017	$25,5 \pm 2,7$	0,027
	Правая	$6,9 \pm 0,2$ $p_1 = 0,094$	432 ± 34 $p_1 = 0,089$	0,015	$31,4 \pm 3,1$ $p_1 = 0,084$	0,036
Δh	Левая	$0,88 \pm 0,08$	$0,30 \pm 0,03$	0,003	$0,3 \pm 0,04$	0,009
	Правая	$0,81 \pm 0,07$ $p_1 = 0,093$	$0,27 \pm 0,03$ $p_1 = 0,097$	0,011	$0,49 \pm 0,04$ $p_1 = 0,081$	0,004
Δ	Левая	$0,48 \pm 0,04$	$0,23 \pm 0,02$	0,003	$0,37 \pm 0,04$	0,009
	Правая	$0,41 \pm 0,04$ $p_1 = 0,095$	$0,28 \pm 0,03$ $p_1 = 0,097$	0,013	$0,39 \pm 0,04$ $p_1 = 0,083$	0,002

Значимые отличия между состояниями (паркинсонический или физиологический тремор) были обнаружены для всех рассмотренных характеристик тремора ($p_2 < 0,05$ по тесту Манна — Уитни). Значения этих параметров для эссенциального и паркинсонического тремора также достоверно различались ($p_3 < 0,05$).

6.7. Уменьшение динамической сложности при двигательных нарушениях

Уменьшение степени мультифрактальности, обнаруженное для эссенциального и паркинсонического тремора, означает уменьшение неоднородности патологического тремора по сравнению с физиологическим.

Отметим, что произвольные колебания руки, возникающие при выполнении задачи по поддержанию изометрического усилия, не являются бесполезным шумовым компонентом, а выполняют задачу управления медленными колебаниями с целью их стабилизации во время слежения человеком за смещением метки на экране монитора [202]. Повышение степени мультифрактальности рассмотренных произвольных колебаний означает увеличение их сложности [195, 202, 203] и, следовательно, нарастание динамической сложности процесса управления при решении человеком заданной двигательной задачи.

Динамическая сложность уменьшается во время эссенциального тремора и еще больше уменьшается во время паркинсонического тремора. Последнее согласуется с результатами работ [204, 205], в которых показано уменьшение величины корреляционной размерности (одной из мер динамической слож-

ности), что свидетельствует о более простой динамике паттернов магнитной энцефалограммы (МЭГ) человека во время паркинсонического приступа, по сравнению с состоянием того же пациента вне приступа. Однако корреляционная размерность, в отличие от оценки степени мультифрактальности, не является надежным показателем для существенно нестационарных сигналов, таких как МЭГ или ЭЭГ [206]. Именно поэтому в работе [207] не только не удалось обнаружить различия в значениях корреляционной размерности в состоянии покоя у здоровых людей и больных паркинсонизмом, но и повышение этой размерности у больных по сравнению со здоровыми при выполнении ими сложной двигательной задачи.

Повышение динамической сложности тремора руки здорового человека связано также с возникновением долговременных корреляций (при $h > 0,5$), наряду с наличием антикоррелированной динамики ($h < 0,5$), в отличие от паркинсонического и эссенциального тремора, для которых характерна только антикоррелированная динамика ($h < 0,5$, эссенциальный тремор) или только коррелированная динамика ($h > 0,5$, паркинсонический тремор). Как известно, при долговременных корреляциях колебательный процесс будет персистентным, т. е. сохраняющим тренд, а уровень случайного фактора будет понижаться [62]. Долговременные корреляции могут быть связаны с фрактальностью внутриклеточных процессов, определяющих амплитуду и скорость проведения потенциалов действия и последовательностей времен жизни ионных каналов [52, 53, 56]. Наличие долговременной памяти в динамике ионных каналов может приводить к памяти во флуктуациях возбудимости нервного волокна [55, 56, 208]. Так, в работах [56, 57] показано, что увеличение числа возбужденных волокон при проведении импульсации сопровождается уменьшением долговременных корреляций в последовательностях амплитуд потенциалов действия и увеличением корреляции для скоростей проведения потенциалов действия. Это может лежать в основе повышения долговременной памяти при паркинсоническом повреждении центрального управления движениями и возрастающей синхронизации произвольных колебаний. В связи с этим мультифрактальные параметры, определяющие изменения в долговременных корреляциях при развитии двигательных дисфункций, могут быть полезны для их обнаружения.

6.8. Портреты фазовых траекторий произвольных колебаний руки человека

Об уменьшении сложности патологического тремора, по сравнению с физиологическим, свидетельствуют также портреты фазовых траекторий в реконструированном фазовом пространстве, приведенные на рис. 6.17. Эти портреты построены при величине временной задержки $d = 2$ и размерностях вложения

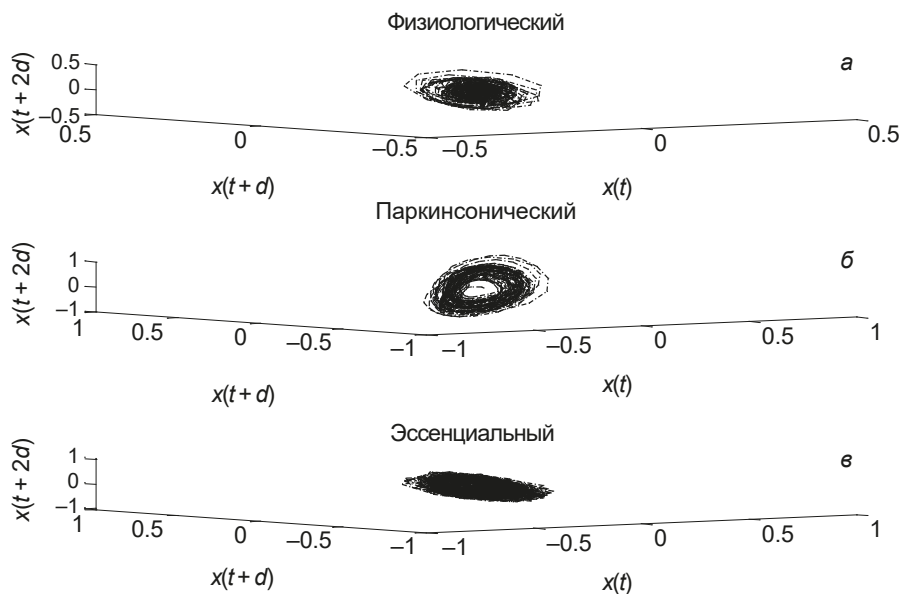


Рис. 6.17. Примеры представления данных в виде портретов фазовой траектории в реконструированном фазовом пространстве для физиологического (а), паркинсонического (б) и эссенциального (в) тремора

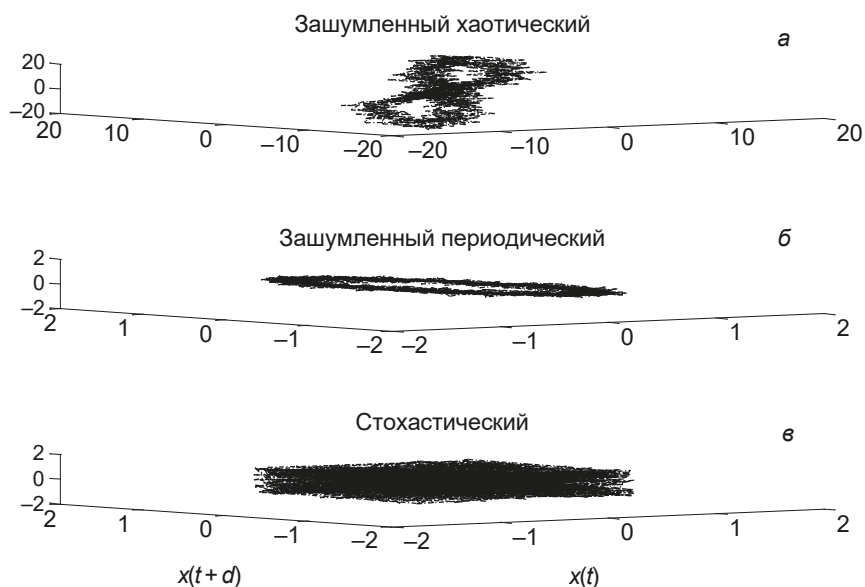


Рис. 6.18. Портреты фазовых траекторий в реконструированном фазовом пространстве для зашумленного хаотического (а), зашумленного периодического (б) и стохастического (в) сигналов: $d = 5$ и $m = 3$ — для хаотического, $d = 15$ и $m = 3$ — для периодического, $d = 40$ и $m = 9$ — для стохастического сигналов

$m = 8$ (для тремора руки здорового добровольца) и $m = 3$ (для тремора руки больного паркинсонизмом и пациента с синдромом эссенциального тремора).

Для сравнения приведем портреты фазовых траекторий в реконструированном фазовом пространстве для зашумленного периодического сигнала с периодом 1, для стохастического сигнала, описывающего движение броуновской частицы, а также для колебаний зашумленной системы Лоренца, проявляющей зашумленное хаотическое поведение. Величины временных задержек d и размерности вложения m указаны в подписях к рис. 6.18.

Очевидно, что хотя все три фазовые траектории в реконструированном фазовом пространстве для физиологического, паркинсонического и эссенциального тремора, рассмотренные выше, не имеют строгой периодичности, они проявляют хорошо выраженную структуру, в отличие от траектории, полученной для броуновского движения, т. е. для стохастического сигнала.

6.9. Рекуррентные диаграммы произвольных колебаний руки человека

Для того чтобы визуализировать структуру паттернов произвольных колебаний руки человека, рассмотрим рекуррентные диаграммы этих паттернов.

Примеры рекуррентных диаграмм тремора представлены на рис. 6.19. Эти диаграммы построены при величине временной задержки $d = 2$ и размерности вложения $m = 8$ — для физиологического тремора и $m = 3$ — для паркинсонического и эссенциального тремора. Величина размера окрестности ϵ равна 1 % от величины стандартного отклонения анализируемых временных рядов.

Отметим, что все три рекуррентные диаграммы имеют негомогенные структуры, что отражает нестационарность произвольных колебаний руки человека. Диаграмма физиологического тремора (см. рис. 6.19, а) содержит отдельные изолированные точки и прерывающиеся диагональные линии, показывающие наличие сильных флуктуаций в анализируемом процессе и малое сходство паттернов в различные времена.

Диаграммы паркинсонического и эссенциального тремора содержат большое количество диагональных линий, вложенных в хорошо выраженную квазипериодическую структуру прямоугольников. Эти прямоугольники отражают временные интервалы, в которые траектория произвольных колебаний путешествует вокруг неустойчивых периодических орбит [77].

Для того чтобы сравнить полученные рекуррентности в паттернах тремора с рекуррентностями в периодических, зашумленных периодических, хаотических или стохастических сигналах, приведем построенные для них рекуррентные диаграммы. Сигналы и их рекуррентные диаграммы представлены на рис. 6.20 и 6.21 соответственно. Эти диаграммы построены при следующих параметрах: размерность вложения $m = 3$, временная задержка $d = 90$ для периодического и $d = 15$ для зашумленного периодического сигналов, $d = 40$ для

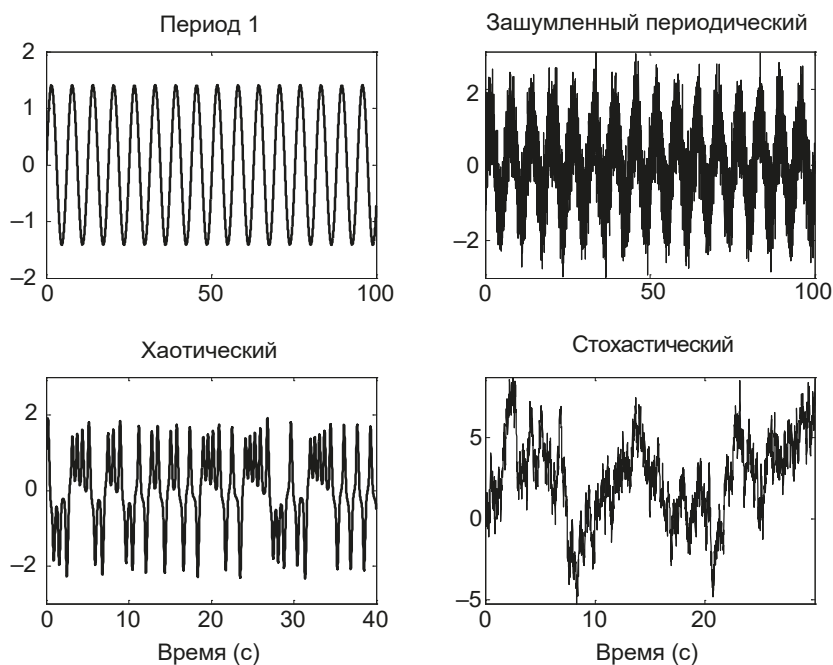
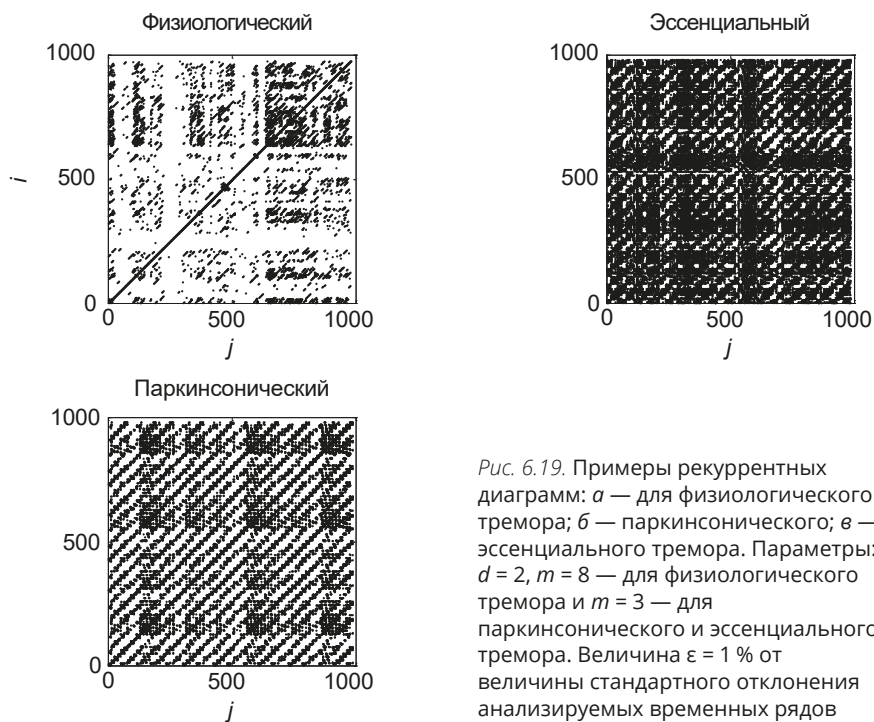


Рис. 6.20. Сигналы с различной структурой паттернов

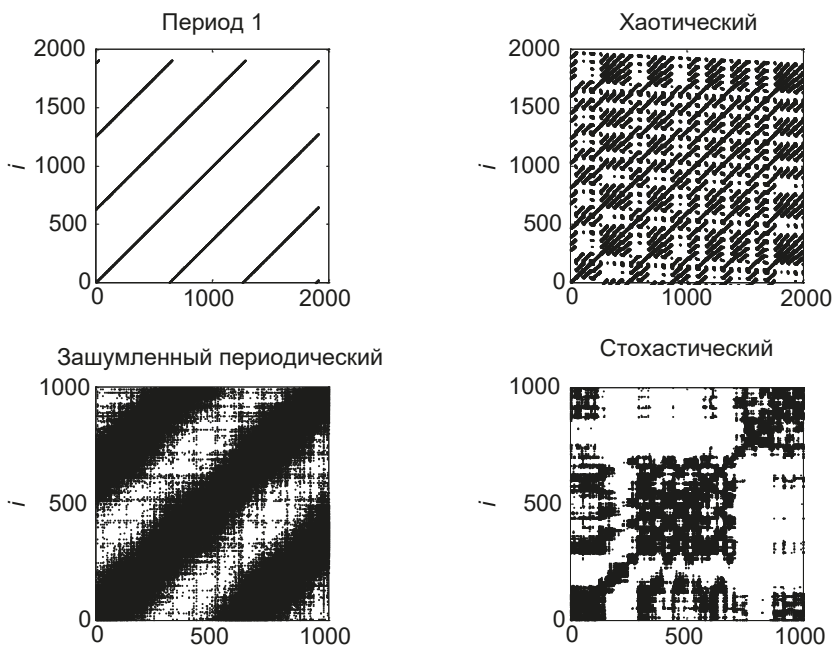


Рис. 6.21. Рекуррентные диаграммы для сигналов, представленных на рис. 6.22

стохастического процесса (броуновское движение) и $d = 5$ для хаотических колебаний системы Лоренца. Величина размера окрестности $\epsilon = 0,03 \sigma$ — для периодического сигнала, $\epsilon = 2 \sigma$ — для зашумленного периодического сигнала, $\epsilon = 0,1 \sigma$ — для системы Лоренца и $\epsilon = 0,8 \sigma$ — для броуновского движения, где σ — величина стандартного отклонения анализируемых временных рядов.

Рекуррентная диаграмма периодического сигнала имеет длинные непрерывающиеся диагональные линии с равными вертикальными расстояниями между ними, соответствующими значению периода. Рекуррентная диаграмма зашумленного периодического сигнала имеет равноотстоящие черные и белые полосы, соответствующие зашумлению периода. Стохастический процесс, описывающий движение броуновской частицы, имеет прерывающиеся нерегулярные белые и черные структуры. Хаотическая динамика колебаний системы Лоренца приводит к появлению коротких диагоналей и вертикальных структур, которые нерегулярны в отличие от периодического процесса. Другими словами, хаотический процесс вызывает возникновение более сложных квазипериодических рекуррентных структур с различными расстояниями между диагональными линиями, которые группируются в нерегулярные черные кластеры. Как показано в работе [70], зашумление хаотического сигнала не прерывает хорошо выраженную структуру рекуррентной диаграммы.

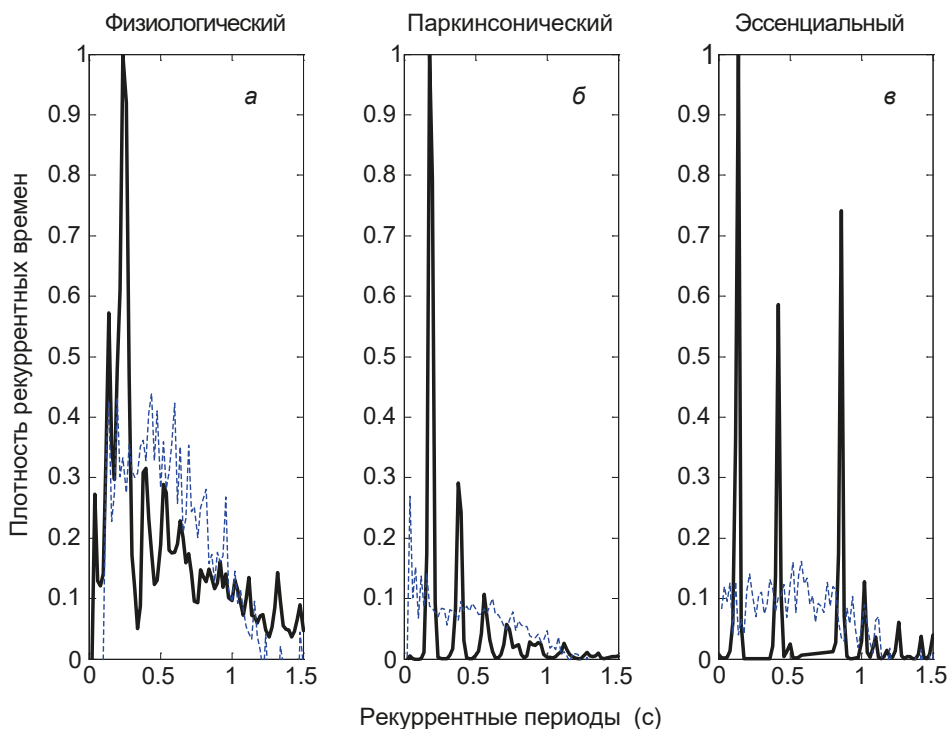


Рис. 6.22. Гистограммы функций плотности рекуррентных времен для физиологического (а), паркинсонического (б) и эссенциального (в) тремора (жирные черные линии) и для суррогатных сигналов, полученных рандомизацией исходных данных (штрихпунктирные голубые линии). Параметры размерности вложения m , временной задержки d и окрестность ϵ те же, что и для рис. 6.19

Гистограммы рекуррентных времен, необходимых для возврата траектории в ϵ -окрестность точки, в которой она была ранее, представлены на рис. 6.22. Штрихпунктирными линиями обозначены гистограммы, вычисленные для суррогатных данных (рандомизированного зашумленного тремора).

Гистограмма рекуррентных времен физиологического тремора имеет множество максимумов, что характерно для сильно неоднородного сигнала (см. рис. 6.22, а). В отличие от этого число максимумов гистограммы для патологического тремора ограничено (см. рис. 6.22, б, в), что свидетельствует о менее сложной структуре паттернов этих сигналов.

Рекуррентные периоды, найденные на основании значений максимумов построенных гистограмм, равны: $0,23 \pm 0,02$ с — для физиологического тремора, $0,17 \pm 0,01$ с и $0,34 \pm 0,03$ с — для паркинсонического, и $0,15 \pm 0,01$ с, $0,45 \pm 0,04$ с и $0,90 \pm 0,08$ с — для эссенциального тремора.

Максимум гистограммы рекуррентных периодов для колебаний системы Лоренца соответствует $5,75 \pm 0,3$ с (рис. 6.23).

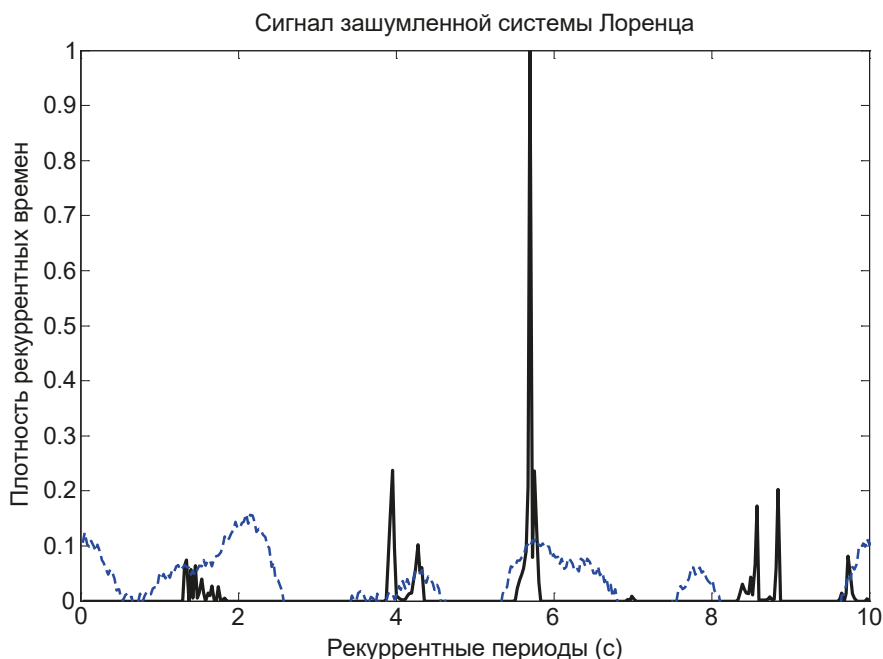


Рис. 6.23. Гистограмма функции плотности рекуррентных времен для колебаний системы Лоренца (жирные черные линии) и для суррогатного сигнала, полученного рандомизацией системы Лоренца (штрихпунктирные голубые линии). Размерность вложения $m = 3$, временная задержка $d = 5$ и окрестность $\varepsilon = 0,1 \sigma$

Описанная выше динамика в характеристиках рекуррентных диаграмм произвольных колебаниях руки наблюдалась для тремора 89% тестируемых лиц. Это позволило нам усреднить данные внутри каждой группы.

6.10. Сравнительные характеристики рекуррентных диаграмм для паркинсонического и эссенциального тремора

Сравнительные усредненные результаты, характеризующие параметры построенных диаграмм, приведены в табл. 6.6. Данные таблицы свидетельствуют об отсутствии статистически значимых отличий в средних значениях характеристик тремора для левой и правой рук как в группе здоровых тестируемых, так и в группе лиц с эссенциальным и паркинсоническим тремором (статистика $p_1 > 0,05$ по тесту Манна — Уитни).

Значимые отличия между состояниями (паркинсонический или физиологический тремор) обнаружены для всех рассмотренных характеристик тремора ($p_2 < 0,05$ по тесту Манна — Уитни). Значения этих параметров для эссенциального и паркинсонического тремора также достоверно различаются ($p_3 < 0,05$).

Таблица 6.6. Сравнение статистических характеристик рекуррентных диаграмм (усреднение внутри каждой группы тестируемых)

Характеристики тремора	Рука	Физиологический	Паркинсонический	Статистика p_2	Эссенциальный	Статистика p_3
Детерминизм <i>DET</i>	Левая	$0,30 \pm 0,02$	$0,88 \pm 0,08$	0,017	$0,52 \pm 0,06$	0,027
	Правая	$0,27 \pm 0,03$ $p_1 = 0,094$	$0,81 \pm 0,08$ $p_1 = 0,089$	0,015	$0,61 \pm 0,06$ $p_1 = 0,084$	0,036
Дивергенция <i>DIV</i>	Левая	$0,1 \pm 0,01$	$0,003 \pm 0,0003$	0,003	$0,02 \pm 0,002$	0,009
	Правая	$0,9 \pm 0,01$ $p_1 = 0,093$	$0,001 \pm 0,0001$ $p_1 = 0,097$	0,011	$0,05 \pm 0,005$ $p_1 = 0,081$	0,004
Максимумы гистограмм	Левая	>10	1–2		2–3	
	Правая	>10	1–2		2–3	
Энтропия плотности рекуррентных времен <i>EDRT</i>	Левая	$0,66 \pm 0,07$	$0,31 \pm 0,03$	0,043	$0,56 \pm 0,05$	0,044
	Правая	$0,77 \pm 0,07$ $p_1 = 0,092$	$0,25 \pm 0,03$ $p_1 = 0,087$	0,032	$0,53 \pm 0,05$ $p_1 = 0,090$	0,026

Вычисленный для построенных рекуррентных диаграмм численный показатель детерминизма (*DET*), описывающий отношение числа рекуррентных точек, составляющих диагональные структуры, к общему числу рекуррентных точек, максимален ($0,88 \pm 0,08$) для паркинсонического тремора и минимален ($0,27 \pm 0,02$) для тремора руки здорового человека, а для эссенциального тремора принимает промежуточное значение ($0,52 \pm 0,06$). Это позволяет утверждать, что произвольные колебания руки здорового человека гораздо менее детерминированы, чем патологические колебания, и степень детерминированности увеличивается с ростом степени патологии. Следовательно, динамическая сложность таких колебаний понижается.

Показатель дивергенции *DIV*, характеризующий сходимость сегментов траектории, максимален ($0,1 \pm 0,01$) для физиологического тремора, меньше для эссенциального тремора ($0,02 \pm 0,002$) и минимален ($0,003 \pm 0,0003$) для паркинсонического, что подтверждает меньшую детерминированность эссенциального тремора по сравнению с паркинсоническим. Средние значения параметра *DIV* для патологического тремора значимо отличаются от значений, полученных для здоровых лиц ($p_2 < 0,05$ по тесту Манна — Уитни).

Уменьшение энтропии плотности рекуррентных времен *EDRT* при двигательных нарушениях также свидетельствует об уменьшении динамической сложности произвольных колебаний. Энтропия плотности рекуррентных времен отражает сложность детерминистской составляющей сигнала и характеризует неопределенность его периода. Величина *EDRT* имеет наи-

большее значение ($0,77 \pm 0,07$) для физиологического тремора и наименьшее ($0,25 \pm 0,03$) — для паркинсонического тремора. Для эссенциального тремора этот показатель принимает промежуточное значение ($0,53 \pm 0,05$), что означает увеличение неопределенности в значениях периода колебаний в случае эссенциального тремора по сравнению с паркинсоническим. Средние значения энтропии плотности рекуррентных времен $EDRT$ для патологического тремора значительно отличаются от значений, вычисленных для произвольных колебаний у здоровых лиц ($p_2 < 0,05$ по тесту Манна — Уитни).

6.11. Локализация неустойчивых периодических орбит произвольных колебаний руки человека

Вычисленные выше рекуррентные периоды были использованы для обнаружения неустойчивых периодических орбит в исследуемых временных рядах.

Тестирование суррогатных данных привело к исключению значений 0,23 с и 0,34 с, так как в обоих случаях статистическая мера k , характеризующая существование статистически значимых неустойчивых периодических орбит в исследуемом сигнале, по сравнению с его рандомизированным вариантом меньше 1 ($k < 1$). Для других рекуррентных периодов, извлеченных из данных, представленных на рис. 6.22, величина статистики $k > 2$, что подтверждает обнаружение неустойчивых периодических орбит на 95 %-м уровне значимости.

Таким образом, для физиологического тремора, представленного на рис. 6.22, не обнаруживается статистически значимых неустойчивых периодических орбит. В отличие от этого неустойчивая периодическая орбита периода 1 (со значением рекуррентного периода 0,17 с) определяется для паркинсонического тремора, так же как и три неустойчивые орбиты с периодами 1, 3 и 6 находятся для эссенциального тремора. Кратность периодов определяется в силу отношений $0,45/0,15 = 3$ и $0,90/0,15 = 6$.

Примеры орбит периода 1, периода 3 и периода 6, найденные для эссенциального тремора, и периода 1 для хаотических колебаний системы Лоренца, показаны на рис. 6.24.

Подобная динамика обнаружения неустойчивых периодических орбит наблюдалась в произвольных колебаниях всех тестируемых лиц. Усредненные (внутри каждой группы тестируемых) значения характеристик орбит тремора представлены в табл. 6.7.

Для физиологического тремора обеих рук здоровых добровольцев величина статистики $k < 1$, что означает отсутствие статистически значимых неустойчивых периодических орбит. Для группы пациентов с болезнью Паркинсона найдены статистически значимые неустойчивые периодические орбиты периода 1 (величина статистики $k(T_1) = 4,75 \pm 0,61$ для тремора левой руки и $k(T_1) = 3,27 \pm 0,31$ для тремора правой руки).

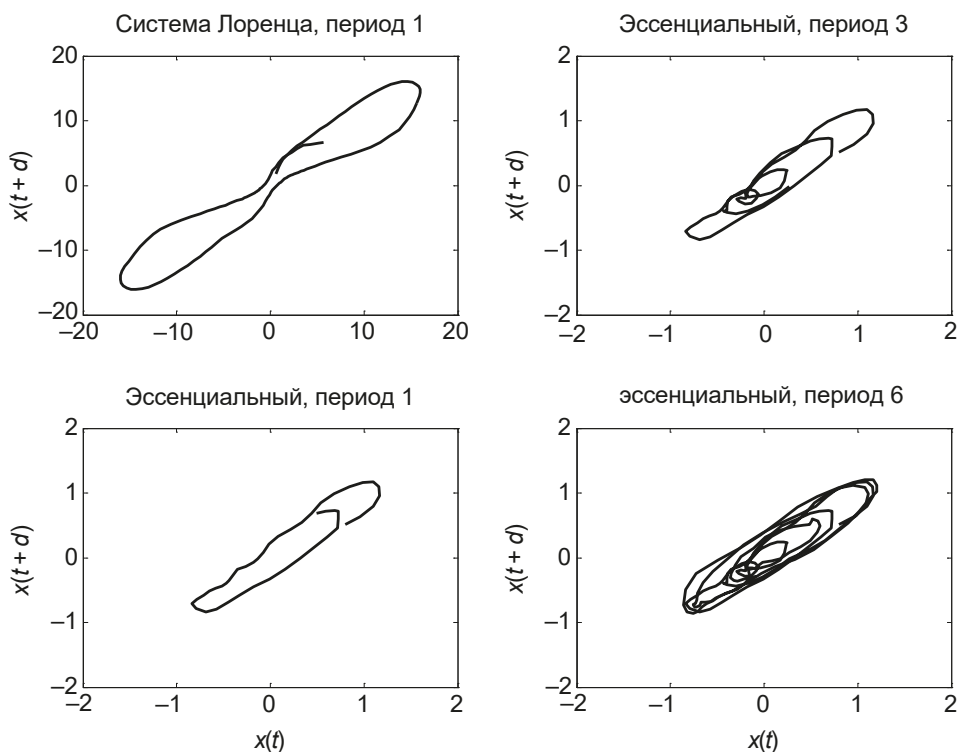


Рис. 6.24. Неустойчивые орбиты периода 1, периода 3 и периода 6 для эссенциального тремора и периода 1 для колебаний системы Лоренца

Таблица 6.7. Сравнение статистических характеристик неустойчивых периодических орбит (усреднение внутри каждой группы тестируемых)

Характеристики тремора	Рука	Физиологический	Паркинсо- нический	Статистика p_2	Эссенци- альный	Статистика p_3
Мера периода 1 $k(T_1)$	Левая	<1	$4,75 \pm 0,61$	0,005	$5,43 \pm 0,53$	0,032
	Правая	<1	$3,27 \pm 0,31$ $p_1 = 0,031$	0,006	$4,26 \pm 0,41$ $p_1 = 0,021$	0,065
Мера периода 3 $k(T_3)$	Левая	<1	<1		$2,01 \pm 0,20$	0,008
	Правая	<1	<1		$2,32 \pm 0,21$ $p_1 = 0,051$	0,009
Мера периода 6 $k(T_6)$	Левая	<1	<1		$3,47 \pm 0,32$	0,005
	Правая	<1	<1		$4,03 \pm 0,43$ $p_1 = 0,052$	0,003

Для группы лиц с эссенциальным тремором определяются статистически значимые неустойчивые периодические орбиты периода 1 (статистика $k(T_1) = 5,43 \pm 0,53$ для тремора левой руки и $k(T_1) = 4,26 \pm 0,41$ — для тремора правой руки), а также периода 3 (статистика $k(T_3) = 2,01 \pm 0,20$ — для тремора левой руки и $k(T_3) = 2,32 \pm 0,21$ — для тремора правой руки) и периода 6 (статистика $k(T_6) = 3,47 \pm 0,32$ — для тремора левой руки и $k(T_6) = 4,03 \pm 0,43$ — для тремора правой руки). Обнаружение статистически значимых неустойчивых периодических орбит в паркинсоническом и эссенциальном треморе и их отсутствие в физиологическом треморе указывает на уменьшение динамической сложности паттернов патологического тремора, по сравнению с физиологическим.

Неустойчивые периодические орбиты наблюдаются в электрокардиограммах здорового человека, зарегистрированных при задержке дыхания и гипервентиляции легких, т.е. при воздействии факторов, характерных для стрессовых состояний и отличных от таковых в спокойном состоянии [209]. Неустойчивые периодические орбиты определяются также в паттернах ЭЭГ, регистрируемых с помощью субдуральных электродов, у больных эпилепсией [210]. В целом обнаружение в физиологических сигналах неустойчивых периодических орбит свидетельствует о переходе от более сложной динамики к более простой, связанной с возникновением более регулярного поведения, и, соответственно, рассматривается как патологическая потеря адаптивных возможностей человека [211].

МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ АНТИНОЦЕПТИВНОГО ОТВЕТА СЕНСОРНОГО НЕЙРОНА

7.1. Нелинейная динамика паттернов импульсной активности ноцицепторов при восприятии болевого сигнала

Несмотря на то что нелинейная динамика импульсной активности исследуется не одно десятилетие, процесс передачи болевого сигнала остается до конца не изученным. Известно, что болевая чувствительность активируется периферическими ноцицепторами, передающими сигналы к ноцицептивным нейронам, тела которых находятся в дорсальных ганглиях [212]. Миелинизированные А β -афферентные аксоны нейронов дорсальных ганглиев передают в мозг сенсорную информацию о болевых стимулах, таких как чрезмерное нагревание или охлаждение, или повреждение кожи.

В этих нейронах в силу их анатомической локализации отмечается нормально низкий уровень электрической активности [213, 214]. Эксперименты *in vivo* и *in vitro* показывают, что не более чем в 5 % нейронов дорсальных ганглиев интактных взрослых крыс обнаруживаются спонтанные электрические разряды [213, 215, 216]. При этом, как правило, в большинстве спонтанно генерирующих нейронов наблюдаются медленные нерегулярные одиночные разряды частотой ниже 5 Гц, в то время как остальные нейроны демонстрируют пачечную активность или ритмические разряды высокой частоты [213]. Данные экспериментов *in vitro* показывают более высокий процент нейронов, генерирующих пачечные разряды [217]. Таким образом, экспериментально доказано, что пачечная активность присуща нейронам дорсальных ганглиев интактных крыс.

Низкочастотные нервные импульсы несут информацию о физиологически значимых стимулах различной модальности, например о тактильных, в то время как увеличение частоты, как правило, свидетельствует о повышении интенсивности стимула или о повреждающем действии [212, 218–222].

Нормально низкий уровень электрической активности в нейронах дорсальных ганглиев многократно усиливается, когда ритмические разряды трансформируются в пачечную активность с высокой частотой импульсов внутри пачки. Возникают эктопические пачечные разряды, связанные с пере-

дачей болевого сигнала [217, 223]. Пачечная активность, при которой пачки импульсов рассматриваются как единица нейрональной информации, значительно повышает надежность передачи сигнала между нейронами [224–225]. Во-первых, пачечные разряды облегчают выброс нейротрансмиттеров, во-вторых, они имеют более высокое соотношение сигнал/шум по сравнению с одиночными разрядами, так как порог их возникновения превышает порог возникновения спайков [227, 228].

Режим пачечной активности играет важную роль в функционировании клетки. Такая активность наблюдается при двигательной регуляции [229] или при нейросекреторном контроле [230]. Поэтому неудивительно, что пачечные разряды могут играть важную роль в передаче такой важной физиологической информации, как инициация восприятия болевого повреждающего воздействия. В экспериментах показано, что нейроны соматосенсорной коры крыс, у которых хроническая боль связана с травматическим повреждением таламуса, способны генерировать пачечные разряды, в отличие от нейронов, не связанных с повреждением [231]. Показано также, что местное воспаление поясничных ганглиев, быстро приводящее к развитию болевого синдрома, инициирует высокий уровень ритмической активности с доминирующими в ней пачечными разрядами [232]. После повреждения нервных окончаний тела сенсорных нейронов дорсальных ганглиев значительно усиливают ритмическую активность [212–215, 218–221, 233–238].

Эктопическая пачечная активность сенсорных нейронов, т.е. та активность, которая не проявляется в контрольных экспериментах, описана во многих работах, посвященных изучению физиологических механизмов боли [218, 219, 223, 239–241]. В некоторых работах показано, что блокаторы этой активности подавляют развитие хронического болевого состояния [232]. Так, локальная перфузия рилузолем, блокатором натриевых токов, нейронов дорсальных ганглиев, в которых до этого было вызвано воспаление, подавляет пачечную активность и обеспечивает длительное дозозависимое уменьшение боли [243, 244]. Лидокаин в низких концентрациях (0,2 мкмоль/л) также блокирует натриевые токи в нейронах дорсальных ганглиев и подавляет пачечную активность этих нейронов без блокирования нормальной нервной проводимости, представленной ритмическими спайками [245, 246]. Таким образом, пачечные разряды в сенсорных нейронах действительно могут играть важную роль в инициации болевого синдрома, а понимание ионных механизмов пачечной активности будет вносить важный вклад в понимание принципов лекарственной терапии, нацеленной на предотвращение развития хронического болевого состояния.

Известно, что молекулярные механизмы возникновения пачечной активности различны в разных клетках. Общей же особенностью является то, что временной паттерн пачечной активности определяется взаимодействием быстрых и медленных колебаний мембранного потенциала. Другими словами,

быстрая импульсная активность модулируется медленной отрицательной обратной связью, потенциал-зависимой, или Ca^{2+} -зависимой [247]. Например, быстрые колебания возникают благодаря взаимодействию входящих и выходящих потенциал-зависимых токов через цитоплазматическую мембрану, а медленные колебания обусловлены активным и пассивным транспортом ионов Ca^{2+} через цитоплазматическую мембрану и переносом кальция Ca^{2+} -связывающими белками в цитоплазме. Эти процессы приводят к медленной активации и инактивации Ca^{2+} -зависимого выходного (K^+ -тока), реполяризующего и деполаризующего мембрану нейрона и инициирующего и завершающего пачечный разряд [248–252]. Таким образом, в этом случае быстрые колебания мембранного потенциала модулируются Ca^{2+} -зависимыми процессами. Такой тип пачечной активности наблюдается в нейросекреторных клетках [253], кардиомиоцитах [254], нейронах желудочных ганглиев [249, 255, 256].

В другом случае медленная отрицательная обратная связь может быть потенциал-зависимой, и медленные колебания потенциала объясняются медленной потенциал-зависимой инактивацией входящего тока, например Na^+ -тока или Ca^{2+} -тока. Повторяющиеся разряды медленно инактивируют входящий ток и делают нейрон менее возбудимым и неспособным поддерживать ритмическую активность. После медленной деинактивации входящего тока мембрана деполаризуется снова, что приводит к возникновению нового пачечного разряда [247]. Такой тип пачечной активности обнаруживается в интернейронах таламуса [257] и в нейронах ретикулярного ядра таламуса [258].

Для сенсорных нейронов спинальных ганглиев после повреждающего воздействия характерен потенциал-зависимый механизм возникновения пачечной активности [217, 223]. Однако однозначный ответ на вопрос о том, какие именно ионные каналы входящих токов вносят основной вклад в возникновение пачечных разрядов при повреждающем болевом воздействии, до сих пор не получен.

В нейронах дорсальных ганглиев большого диаметра взрослого здорового млекопитающего быстрые Na^+ -токи генерируются прохождением ионов Na^+ через $\text{Na}_V1.1$ и $\text{Na}_V1.3$, так же как через $\text{Na}_V1.7$, тетродотоксин-чувствительные каналы [259, 260]. Кроме того, эти каналы могут генерировать задержанный Na^+ -ток с постоянными времени воротных процессов порядка 5–10 мс [261, 262]. Задержанные натриевые токи также поддерживаются прохождением ионов Na^+ через тетродотоксин-устойчивые $\text{Na}_V1.8$ каналы [263] и $\text{Na}_V1.5$ каналы [264].

Перерезка аксонов или другие повреждения нейронов значительно усиливают электрогенез в нейронах дорсальных ганглиев [218]. Однако множество медиаторов, присутствующих в поврежденных нервах, способно различным образом изменять кинетику входящих токов, и неизвестно, отражается ли повреждение в сдвиге в относительных популяциях типов специфических натриевых каналов или только в изменении кинетики отдельных каналов [265].

При использовании полимеразной цепной реакции было показано, что в норме нейроны дорсальных ганглиев экспрессируют значительное количество $Na_v1.6$ -каналов [266]. Блокирование этих каналов при воспалении дорсальных ганглиев полностью блокирует развитие болевого синдрома и ритмическую активность в миелинизированных А волокнах сенсорных нейронов, оказывая минимальное влияние на немиелинизированные С волокна ноцицепторов [266]. Таким образом, выяснение того, какие именно молекулярные механизмы лежат в основе подавления эктопической пачечной активности, возникающей в ноцицептивных нейронах после повреждающего воздействия, является чрезвычайно актуальной задачей.

Считается, что ключевая роль в генерации болевой чувствительности принадлежит медленным тетродотоксин-устойчивым натриевым каналам $Na_v1.8$ [244, 267], поскольку повышение синтеза этих каналов связано с гипервозбудимостью ноцицептивных нейронов вследствие изменений в структурах, связанных с проведением и обработкой ноцицептивных сигналов и возникновением невропатической боли [268–270]. Уменьшение синтеза этих каналов вызывает ослабление болевого ощущения [271]. Модуляция активности этих каналов медиаторами воспаления может приводить к гиперальгезии (патологическому состоянию, связанному с повышением болевой чувствительности) [272]. В работе [273] показано, что гиперальгезия может быть устранена действием химических реагентов, оказывающих влияние на $Na_v1.8$ -каналы и уменьшающих импульсную активность.

При исследовании молекулярного механизма подавления эктопической пачечной активности в ноцицептивных нейронах актуальным является получение ответа на вопрос о том, какие именно параметры медленных натриевых каналов $Na_v1.8$ ответственны за выключение эктопических пачечных разрядов и, следовательно, оказывают наибольшее влияние на передачу болевого сигнала.

7.2. Модель мембраны ноцицептивного нейрона

Основной вклад в генерацию импульсной активности, возникающей в ноцицептивных нейронах дорсальных ганглиев млекопитающих, вносят натриевые токи, задержанный калиевый (I_K) ток и ток утечки (I_L) [279]. Среди множества натриевых токов выделяют быстро активирующийся и быстро инактивирующийся тетродотоксин-чувствительный натриевый (I_{NaF}), промежуточный, быстро активирующийся и медленнее инактивирующийся натриевый (I_{NaI}), и медленный (еще медленнее инактивирующийся) тетродотоксин-устойчивый натриевый (I_{NaS}), генерируемые $Na_v1.1$, $Na_v1.7$ и $Na_v1.8$ каналами соответственно [280]. На основании этих фактов модель мембраны ноцицептивного нейрона может быть описана следующей системой уравнений:

$$\frac{dE}{dt} = (I - I_{NaF}(m, h, E) - I_{NaI}(b, E) - I_K(n, E) - I_L(E) - I_{NaS}(s, r, E)) / c_m,$$

$$\frac{dx}{dt} = (x_\infty(E) - x) / \tau_x(E), \quad x = m, h, n, b, s, r,$$

где E — величина мембранного потенциала; I — величина стимулирующего тока.

Ионные токи могут быть определены выражениями:

$$I_{NaF} = g_{Na} m^3 h (E - E_{Na}),$$

$$I_{NaI}(b, E) = g_{NaI} m_{I\infty}(E) b (E - E_{Na}),$$

$$I_K(n, E) = g_K n (E - E_K)$$

$$I_L(E) = g_L (E - E_L),$$

$$I_{NaS}(s, r, E) = g_{NaS} s^3 r (E - E_{Na}),$$

где переменные m , h , n , b , s , r описывают воротные характеристики процессов активации и инактивации ионных каналов, константы $c_m = 1 \text{ мФ/см}^2$; $g_{NaI} = 27 \text{ мС/см}^2$, $g_K = 1,5 \text{ мС/см}^2$, $g_L = 1,4 \text{ мС/см}^2$, $g_{NaS} = 5 \text{ мС/см}^2$ определяют емкость мембраны, максимальные проводимости каналов промежуточного натриевого и задержанного калиевого токов и каналов утечки, а $E_{Na} = 62 \text{ мВ}$, $E_K = -94 \text{ мВ}$, $E_L = -77 \text{ мВ}$ — равновесные потенциалы для Na^+ , K^+ ионов и ионов утечки. Эти значения соответствуют величине диаметра клетки 20 мкм.

Потенциал-зависимые стационарные и динамические характеристики воротных процессов всех каналов, кроме медленных натриевых каналов $Na_V1.8$, подробно описаны в работе [279]:

$$m_\infty = 1. / (1. + \exp(-(34.1 + E) / 9.1)),$$

$$h_\infty = 1. / (1. + \exp((56.4 + E) / 7.2)),$$

$$m_{I\infty} = 1. / (1. + \exp(-(25.3 + E) / 9.1)),$$

$$b_\infty = 1. / (1. + \exp((72.5 + E) / 8)),$$

$$n_\infty = 1. / (1. + \exp(-(9.2 + E) / 16)).$$

Постоянные времени воротных процессов могут быть определены выражениями:

$$\tau_m = 0.01 + 0.11 \exp(-0.5(((E + 28.7) / 25.5)^2)),$$

$$\tau_h = 0.24 + 1.63 \exp(-0.5(((E + 61.9) / 15.3)^2)),$$

$$\tau_{m_i} = 0,$$

$$\tau_b = 0.22 \exp(-0.07E),$$

$$\tau_n = -23. + 69.4 \exp(-0.01E).$$

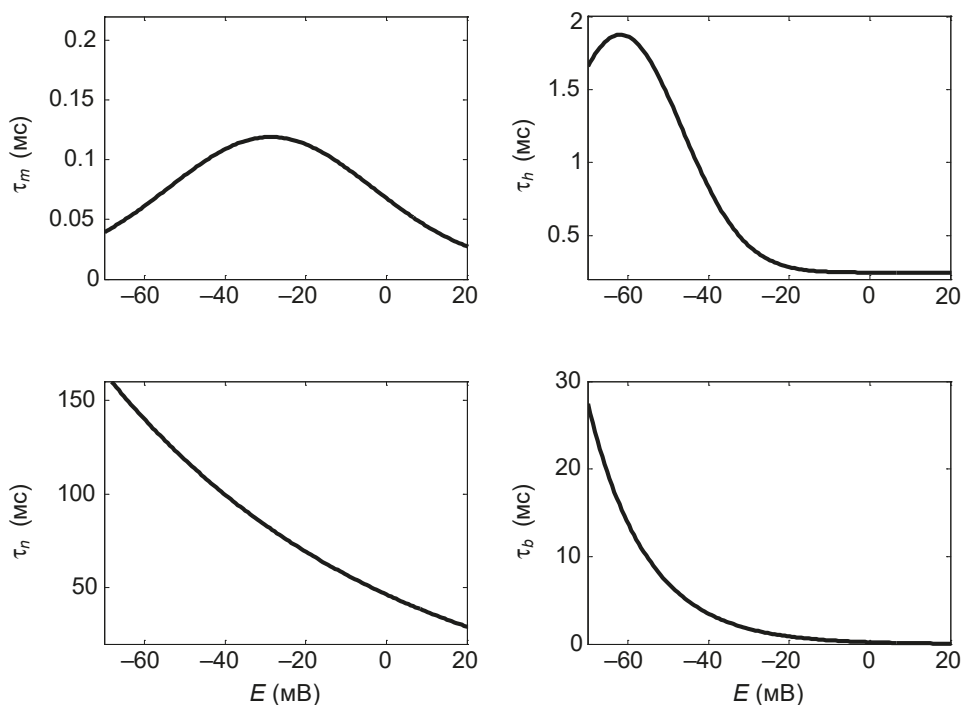


Рис. 7.1. Постоянные времени активации и инактивации быстрого и промежуточного натриевых токов, а также активации задержанного калиевого тока

Графики этих функции представлены на рис. 7.1. Отметим, что активация задержанного калиевого тока является самым медленным из рассматриваемых процессов, так как ее постоянная времени в 5 раз превышает постоянную времени инактивации промежуточного натриевого тока и в 100 раз — постоянную времени инактивации быстрого натриевого тока, а также почти в 1000 раз — постоянную времени его активации.

Процессы активации и инактивации медленных тетродотоксин-устойчивых натриевых каналов $Na_V1.8$ могут быть описаны функциями:

$$x_{\infty}(E) = \alpha_x(E) / (\alpha_x(E) + \beta_x(E)),$$

$$\tau_x(E) = 1. / (\alpha_x(E) + \beta_x(E)), \quad x = s, r.$$

Характеристики медленных натриевых токов тетродотоксин-устойчивых натриевых каналов $Na_V1.8$ были получены в лаборатории физиологии возбудимых мембран методом локальной фиксации потенциала в условиях регистрации активности целой клетки [281] на диссоциированных нейронах спинальных ганглиев крыс. Исключение из вне- и внутриклеточного раствора ионов калия и наличие ионов фтора во внутриклеточном растворе обеспечивало устранение калиевых и кальциевых токов [282]. Быстрые тетродоток-

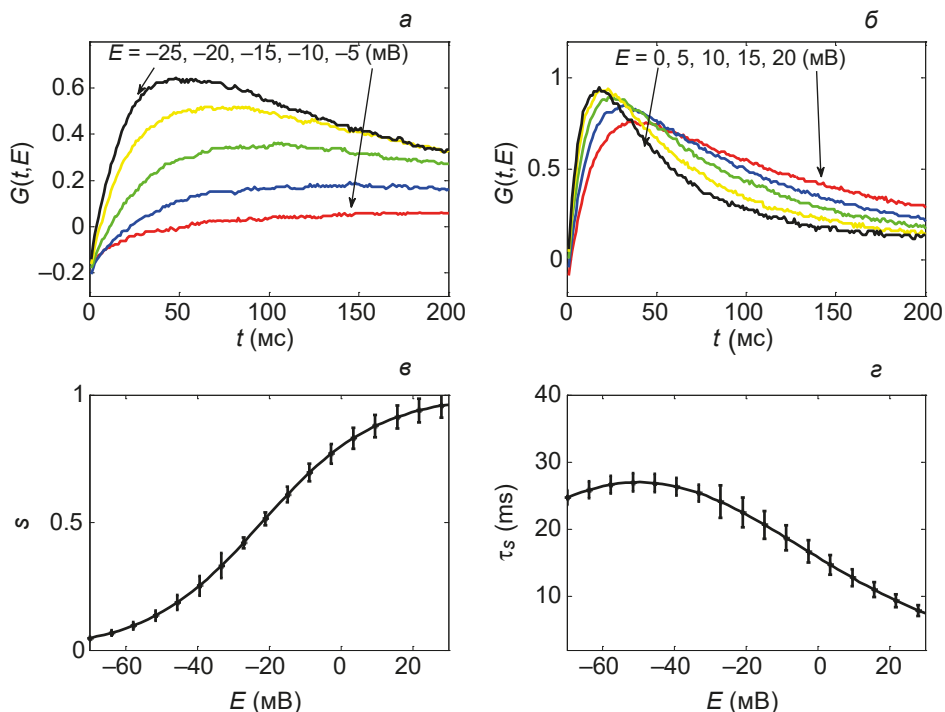


Рис. 7.2. Экспериментальные зависимости $G(t, E)$ и кривые $s_{\infty}(E)$ и $\tau_s(E)$ для процесса активации медленного тетродотоксин-устойчивого натриевого канала $Na_v1.8$, найденные многопараметрическим методом наименьших квадратов

син-чувствительные натриевые каналы были блокированы ионами тетродотоксина во внеклеточном растворе.

Для нахождения параметров потенциал-зависимых функций $\alpha_s(E)$, $\beta_s(E)$, $\alpha_r(E)$, $\beta_r(E)$, обеспечивающих наилучшее соответствие экспериментально полученным семействам натриевых медленных токов (рис. 7.2, а, б и рис. 7.3, а, б), был использован многопараметрический метод наименьших квадратов [82]. Минимизация функционала осуществлялась методом градиентного спуска [283].

Сначала этим методом на основании формул

$$\begin{aligned} G(E, t) &= g_{\max} s^3(E, t) r(E, t), \\ s(E, t) &= s_{\infty}(E) (1 - \exp(-t / \tau_s(E))), \\ r(E, t) &= r_{\infty}(E) + (1 - r_{\infty}(E)) \exp(-t / \tau_r(E)), \end{aligned}$$

где $G(E, t) = I_{NaS}(E, t) / (E - E_{Na})$, были найдены зависимости $s_{\infty}(E)$, $r_{\infty}(E)$, $\tau_s(E)$, $\tau_r(E)$ (рис. 7.2, в, г и рис. 7.3, в, г).

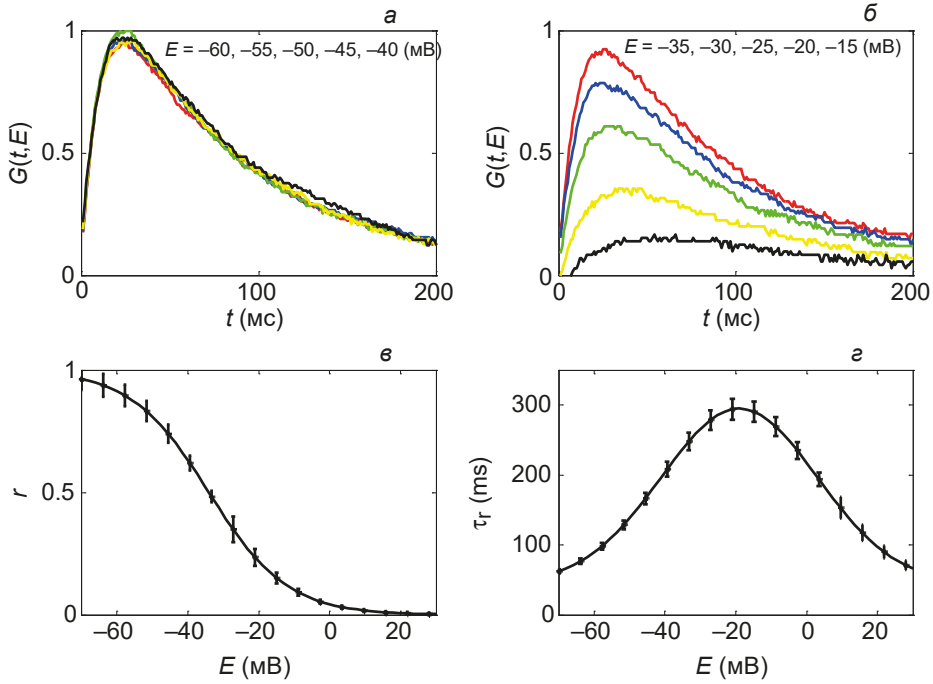


Рис. 7.3. Экспериментальные зависимости $G(t, E)$ и кривые $r_{\infty}(E)$ и $\tau_r(E)$ для процесса инактивации медленного тетраэтоксин-устойчивого натриевого канала $Na_v1.8$

Далее определялись значения параметров $a_i, b_i, i = 1, \dots, 4$, при которых получалась наилучшая аппроксимация следующих функций:

$$\begin{aligned} \tau_s(E) &= 1 / (e^{a_1 E + b_1} + e^{a_2 E + b_2}), & s_{\infty}(E) &= e^{a_1 E + b_1} / (e^{a_1 E + b_1} + e^{a_2 E + b_2}), \\ \tau_r(E) &= 1 / (e^{a_3 E + b_3} + e^{a_4 E + b_4}), & r_{\infty}(E) &= e^{a_3 E + b_3} / (e^{a_3 E + b_3} + e^{a_4 E + b_4}). \end{aligned}$$

Найденные усредненные значения приведены в работе [74]:

$$\begin{aligned} a_1 &= 0,043 \pm 0,002, \quad b_1 = -2,22 \pm 0,11, \quad a_2 = -0,048 \pm 0,003, \quad b_2 = -4,33 \pm 0,23, \\ a_3 &= -0,032 \pm 0,002, \quad b_3 = -6,41 \pm 0,41, \quad a_4 = 0,056 \pm 0,005, \quad b_4 = -5,62 \pm 0,31. \end{aligned}$$

Таким образом, потенциал-зависимые функции для активационной воротной системы $Na_v1.8$ каналов имеют вид:

$$\begin{aligned} \alpha_s &= \exp(a_1 E + b_1) = \exp(0.043E - 2.22), \\ \beta_s &= \exp(a_2 E + b_2) = \exp(-0.048E - 4.33). \end{aligned}$$

7.3. Разделение пространства параметров модели на области качественно различных решений

Примеры колебаний модели ноцицептивного нейрона при различных значениях ее параметров показаны на рис. 7.4. Численные решения системы дифференциальных уравнений найдены методом Рунге — Кутты четвертого порядка, модифицированным алгоритмом Гира с выбором переменного шага интегрирования.

Для установления связей между типом устойчивого решения исследуемой модели, описывающей импульсную активность в ноцицептивных нейронах, значениями ее параметров и величиной внешнего стимула необходимо найти границу, разделяющую множество значений параметров модели на области качественно различных типов устойчивых решений (стационарных состояний, в которых колебания отсутствуют или являются затухающими, и устойчивых периодических решений, при которых наблюдается периодическая импульсация) [82, 84, 281–283]. Для построения этой границы, как правило, применяются методы бифуркационного анализа [81] и пакеты программ типа XPPAUT [284], MATCONT [285] или AUTO [286]. Используются также алгоритмы, позволяющие на основании методов бифуркационного анализа получить аналитические решения для построения границ областей [287, 288].

Система, задающая импульсную активность ноцицептивного нейрона, имеет различные типы периодических решений: быстрые и медленные ритмические разряды (рис. 7.4, ж, з), а также колебания в виде пачечной активности с различной длительностью пачек и числом спайков в пределах одной пачки (рис. 7.4, а—е).

Так как в режиме пачечной активности переходы между активной фазой, в которой наблюдаются пачечные разряды, и фазой их отсутствия связаны с взаимодействием быстрых и медленных колебаний мембранного потенциала, то для нахождения границы области пачечной активности, как правило, применяется разложение исходной системы на две подсистемы: медленную и быструю [289]. В рамках такого подхода возникновение быстрой компоненты пачечного разряда рассматривается как результат бифуркации быстрой подсистемы при изменении значений медленных переменных, выполняющих роль бифуркационных параметров [290]. Эти параметры являются фазовыми координатами медленной подсистемы, а начало и конец пачечного разряда определяются прохождением траектории периодического решения быстрой подсистемы через бифуркационные значения параметров медленной подсистемы [290].

Возможность разложения исходной системы на медленную и быструю подсистемы основана на том, что система имеет переменные, характеризующиеся различными постоянными времени, и эти переменные, соответственно, можно разделить на быстрые и медленные. В рассматриваемой системе

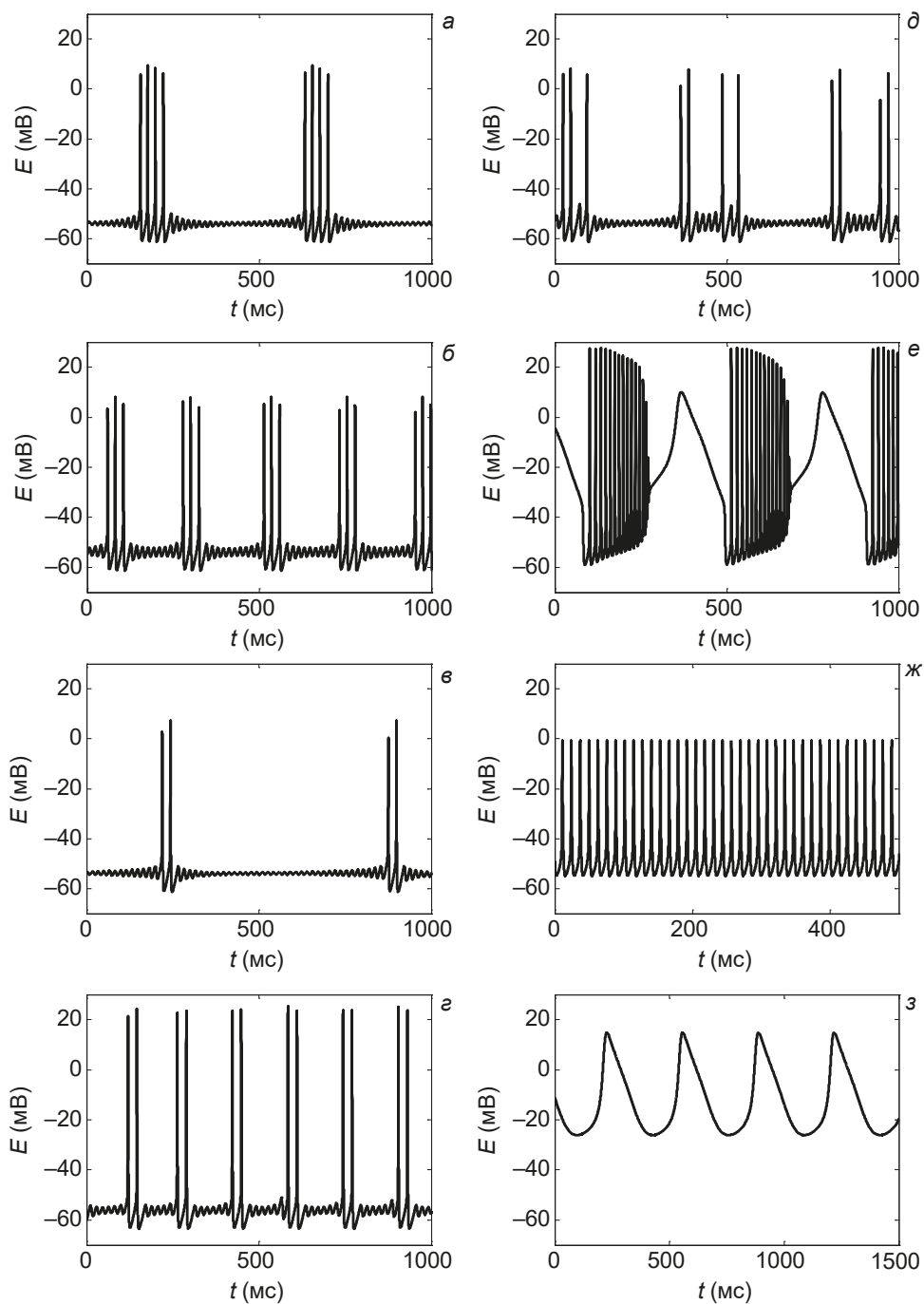


Рис. 7.4. Примеры колебаний модели ноцицептивного нейрона при различных значениях параметров g_{Na} , g_{NaS} и I

задержанный калиевый и медленный натриевый токи имеют постоянные времени (τ_n и τ_r), значительно превышающие эти величины для других токов (см. рис. 7.1–7.3). Это позволяет в качестве быстрой подсистемы рассматривать систему

$$\begin{aligned}\frac{dE}{dt} &= (I - I_{NaF}(m, h, E) - I_{NaI}(b, E) - I_K(n, E) - I_L(E) - I_{NaS}(s, r, E)) / c_m, \\ \frac{dx}{dt} &= (x_\infty(E) - x) / \tau_x(E), \quad x = m, h, b, s,\end{aligned}$$

в которой n и r являются медленно меняющимися бифуркационными параметрами.

В таком случае медленная подсистема может быть записана в виде

$$\begin{aligned}I - I_{NaF}(m, h, E) - I_{NaI}(b, E) - I_K(n, E) - I_L(E) - I_{NaS}(s, r, E) &= 0, \\ \frac{dx}{dt} &= (x_\infty(E) - x) / \tau_x(E), \quad x = n, r.\end{aligned}$$

При разложении исходной системы на медленную и быструю подсистемы начало активной фазы пачечного разряда соответствует потере устойчивости стационарного состояния быстрой подсистемы, а окончание активной фазы соответствует потере устойчивости предельного цикла быстрой подсистемы [291]. Таким образом, для выяснения механизмов возникновения пачечной активности в модели ноцицептивного нейрона необходимо построение бифуркационных диаграмм быстрой подсистемы [292, 293]. Для анализа изменений, происходящих в паттернах импульсной активности ноцицепторов при возникновении антиноцицептивного ответа, требуется изучить соотношения между типом устойчивого решения исследуемой модели, описывающей импульсную активность в ноцицептивных нейронах, значениями ее параметров и величиной внешнего стимула до и после изменения параметров модели, соответствующего модификации параметров ионных каналов под действием анальгезирующего вещества [294–296].

7.4. Определение связи между значениями параметров модели ноцицептивного нейрона и типом решения

Построенные с помощью метода бифуркационного анализа бифуркационные диаграммы позволяют определить, как изменения в параметрах модели и величине внешнего стимулирующего тока влияют на импульсную активность ноцицептивного нейрона. Двухпараметрическая бифуркационная диаграмма на плоскости (I, g_{Na}) показана на рис. 7.5, б.

Построенные на диаграмме кривые бифуркации Андронова — Хопфа определяют границы, разделяющие плоскость параметров (I, g_{Na}) на области устойчивых и неустойчивых стационарных состояний системы, и ограничи-

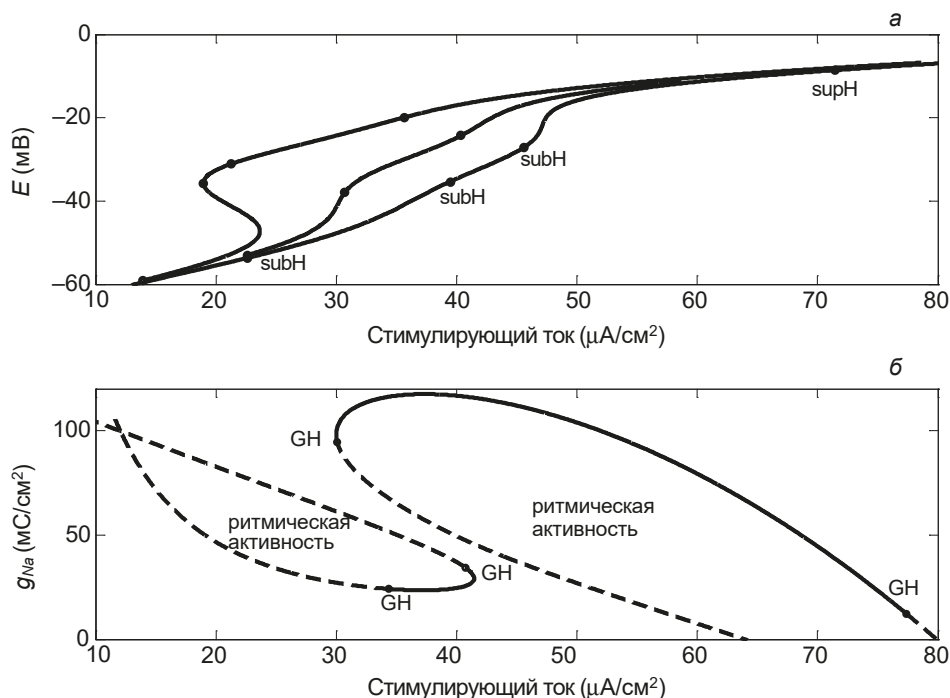


Рис. 7.5. Семейство однопараметрических бифуркационных диаграмм полной системы на плоскости (I, E) для значений $g_{Na} = 39 \text{ мС/см}^2$, 50 мС/см^2 и 80 мС/см^2 (а) и двухпараметрическая бифуркационная диаграмма на плоскости (g_{Na}, I) (б)

вают области ритмических ответов. Точки субкритической и суперкритической бифуркаций Андронова — Хопфа обозначены subH и supH соответственно. Точки обобщенной бифуркации Андронова — Хопфа (GH) разделяют ветви кривых суб- и суперкритической бифуркации Андронова — Хопфа. Существенной особенностью диаграммы является наличие двух областей. Внутри каждой построенной области существуют устойчивые предельные циклы, соответствующие импульсной активности мембраны ноцицептивного нейрона в ответ на стимулирующий ток. Ритмические разряды наблюдаются при значениях тока $10 < I < 80$ ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$).

Наличие двух областей ритмической активности объясняется наличием четырех точек бифуркации Андронова — Хопфа для каждого значения параметра g_{Na} на однопараметрической бифуркационной диаграмме, представляющей собой срез представленной выше двухпараметрической диаграммы при фиксированном значении параметра g_{Na} (см. рис. 7.5, а).

Отметим, что большая часть границы левой области двухпараметрической бифуркационной диаграммы на плоскости (g_{Na}, I) представлена кривой субкритической бифуркации Андронова — Хопфа (штрихпунктирная линия на рис. 7.5), в точках которой происходит жесткое возбуждение, что означает,

что в то время как стационарное состояние системы теряет устойчивость, возникает предельный цикл большой амплитуды. Левая граница правой области также соответствует субкритической бифуркации Андронова — Хопфа, а ее правая граница — суперкритической бифуркации Андронова — Хопфа (сплошная линия на рис. 7.5). В точках этой кривой наблюдается мягкое возбуждение, т.е. стационарное состояние плавно теряет свою устойчивость, и возникает устойчивый предельный цикл малой амплитуды. Амплитуда устойчивых периодических решений постепенно растет по мере уменьшения величины стимулирующего тока. Точки обобщенной бифуркации Хопфа, обозначенные как ГН на рис. 7.5, разделяют ветви суб- и суперкритической бифуркации Андронова — Хопфа.

Примеры ритмических разрядов и проекции фазовых траекторий на плоскость (r, E) при значениях параметров g_{Na} и I , соответствующих правой двухпараметрической бифуркационной диаграмме, приведены на рис. 7.6. Импульсная активность в виде пачек наблюдается при значениях параметров $g_{Na} = 73$ мС/см² и $I = 40$ мА/см², $g_{Na} = 50$ мС/см² и $I = 45$ мА/см², а также при $g_{Na} = 55$ мС/см² и $I = 45$ мА/см² (рис. 7.6, а—в). Эти колебания отличаются амплитудой и длительностью пачек. Общим является постепенное уменьшение амплитуды нервных импульсов и увеличение их частоты. Особенность представленных колебаний — большая амплитуда мембранного потенциала в интервалах между пачками. Для значений параметров $g_{Na} = 55$ мС/см² и $I = 45$ мА/см² амплитуда импульсов внутри пачки сильно уменьшается (рис. 7.6, в), и при значениях параметров $g_{Na} = 60$ мС/см² и $I = 50.47$ мА/см² пачечная активность исчезает, и остаются только медленные колебания (рис. 7.6, г).

Проекция траекторий колебаний на фазовую плоскость (r, E) отображают изменения быстрой (E) и медленной (r) переменной системы во время установившихся колебаний (предельных циклов) (рис. 7.6, д—ж) и выход переменных системы на значения, соответствующие медленному предельному циклу (рис. 7.6, з). Примеры колебаний полной системы и проекции траекторий этих колебаний на фазовую плоскость (r, E) , построенные при значениях параметров g_{Na} и I , соответствующих левой двухпараметрической бифуркационной диаграмме, приведены на рис. 7.7. При значениях параметров $g_{Na} = 55$ мС/см² и $I = 20$ мА/см² наблюдается пачечная активность в форме дуплетов с малой амплитудой подпороговых колебаний между пачками (рис. 7.7, б, в). При значениях $g_{Na} = 39.7$ мС/см² и $I = 22.8$ мА/см² пачечная активность является нерегулярной в результате изменения интервала между спайками (рис. 7.7, а, д). При значении параметра $g_{Na} = 40$ мС/см² и значении стимулирующего тока $I = 34.1$ мА/см² пачечная активность исчезает, и остаются только быстрые колебания высокой частоты (рис. 7.7, в), что соответствует предельному циклу, изображенному на рис. 7.7, ж. При большем значении стимулирующего тока, $I = 40$ мА/см², на границе области ритмических ответов происходит срыв быстрых колебаний (рис. 7.7, г).

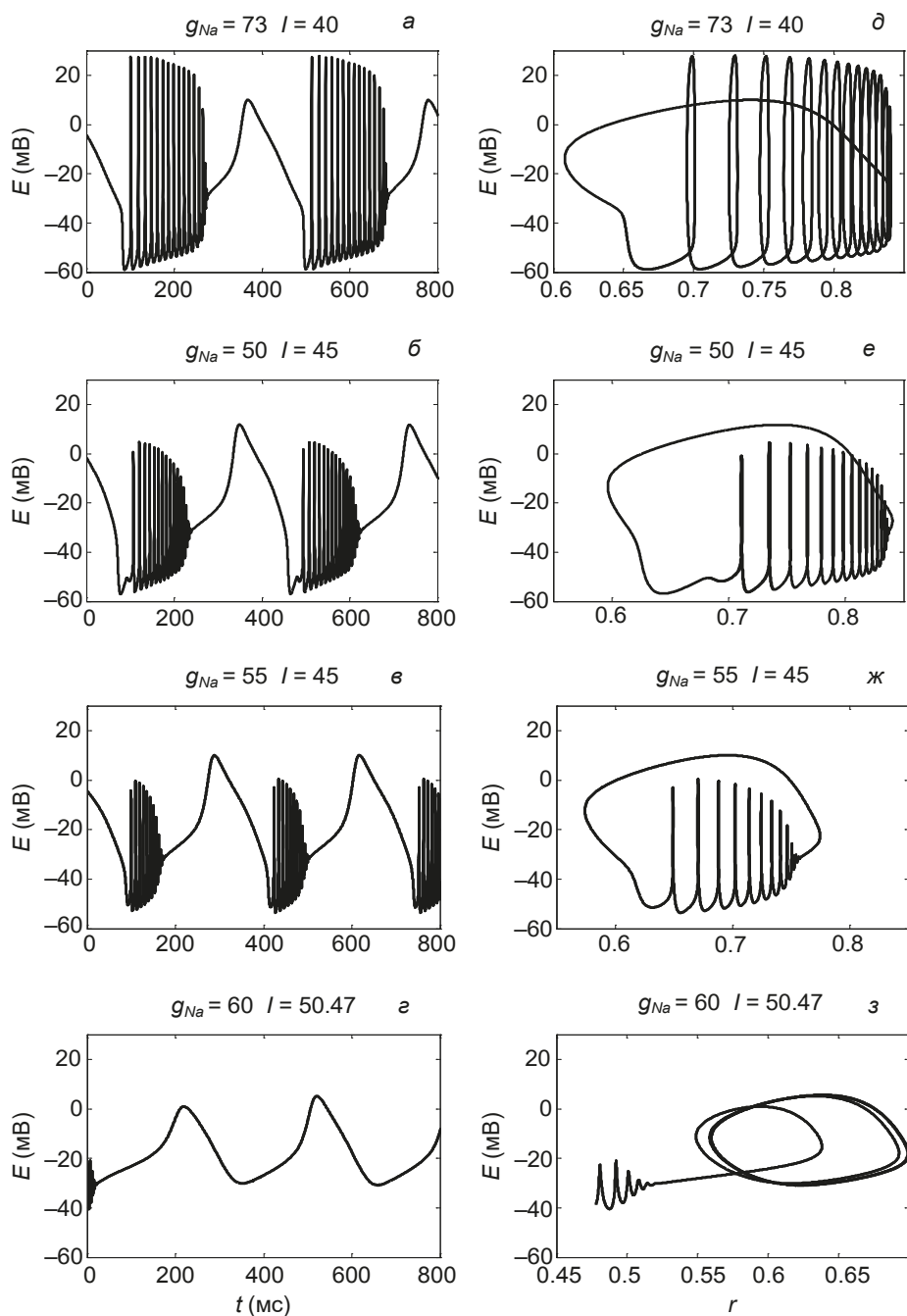


Рис. 7.6. Колебания полной системы и проекции траекторий этих колебаний на фазовую плоскость (r, E) , построенные при значениях параметров g_{Na} и l , соответствующих правой двухпараметрической бифуркационной диаграмме, изображенной на рис. 7.5

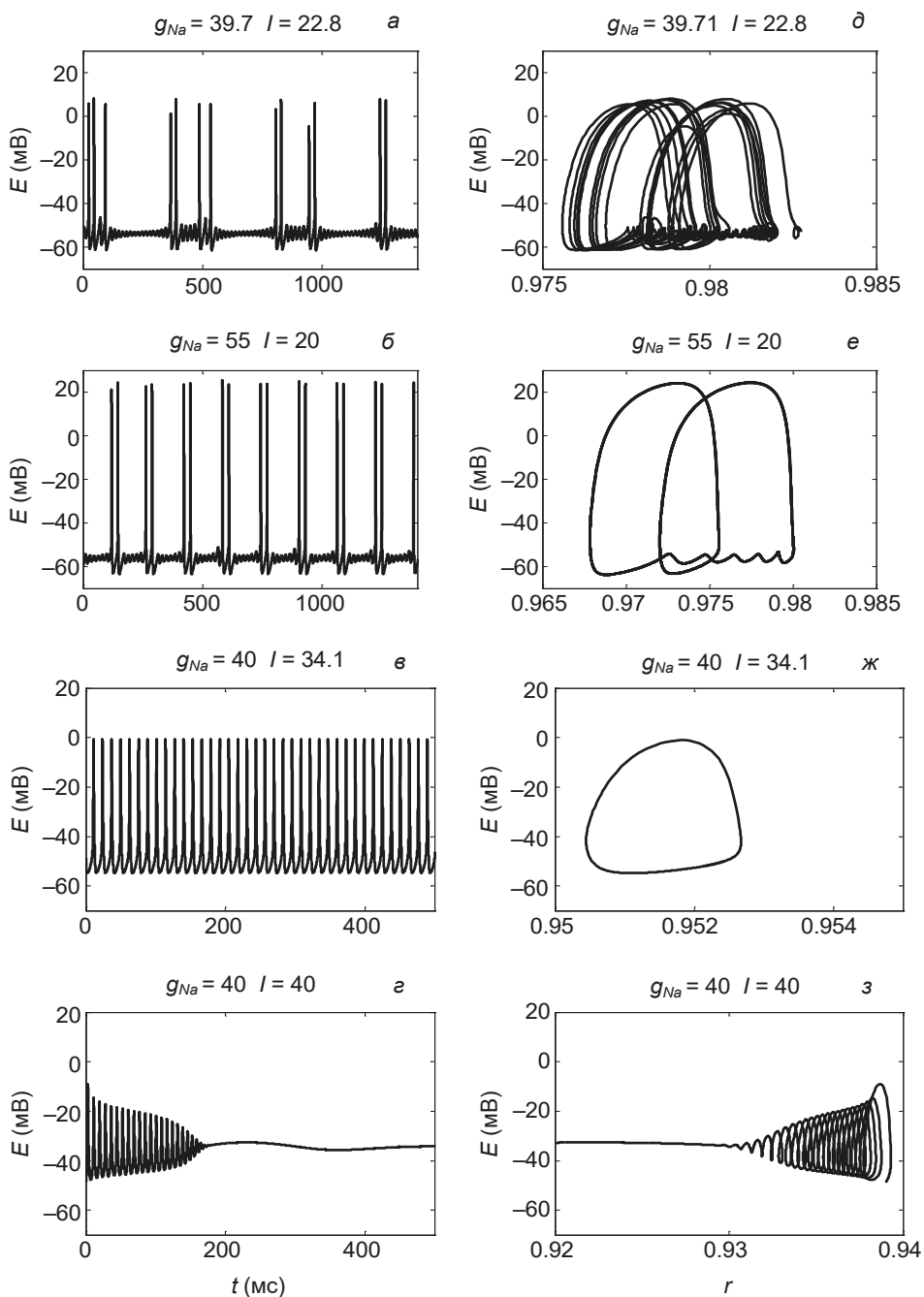


Рис. 7.7. Колебания полной системы и проекции траекторий этих колебаний на фазовую плоскость (r, E) , построенные при значениях параметров g_{Na} и I , соответствующих левой двухпараметрической бифуркационной диаграмме, изображенной на рис. 7.5

Рис. 7.6 и 7.7 представляют собой типичные примеры пачечной активности исследуемой модели. Таким образом, две области колебаний, изображенные на двухпараметрических диаграммах, представленных на рис. 7.5, характеризуются различной динамикой ответов, но внутри каждой области существует только один тип пачечной активности (дуплеты, чередующиеся с подпороговыми колебаниями малой амплитуды между пачками в левой области (рис. 7.7) и пачечные разряды с большим количеством спайков внутри пачки и медленными колебаниями большой амплитуды между пачками в правой области (рис. 7.6)).

7.5. Определение механизмов возникновения пачечной активности в модели мембраны ноцицептивного нейрона

Для выяснения механизма возникновения пачечной активности в рассматриваемой модели мембраны ноцицептивного нейрона построим бифуркационную диаграмму быстрой подсистемы. Эта диаграмма включает в себя ветви стационарных состояний и периодических орбит (устойчивых и неустойчивых предельных циклов). На рис. 7.8, *а* такая бифуркационная диаграмма представлена для пачечной активности в виде дуплетов на плоскости (n, E) . На рис. 7.8, *б* аналогичная бифуркационная диаграмма построена для тех же значений параметров на плоскости (r, E) . На представленных однопараметрических бифуркационных диаграммах величины r и n являются бифуркационными параметрами. Каждая бифуркационная диаграмма состоит из кривых стационарных состояний (зеленые кривые) и периодических орбит (красные кривые). Неустойчивые орбиты (предельные циклы) отмечены незаштрихованными кружками, устойчивые орбиты — заштрихованными кружками и показывают максимальные и минимальные значения потенциала E орбиты. На бифуркационную диаграмму наложена траектория полной системы (голубая кривая).

Колебания быстрой (E) и медленных (r, n) переменных системы, соответствующие построенным бифуркационным диаграммам, представлены на рис. 7.9. Во время пачечного разряда (рис. 7.9, *а*) значение переменной n возрастает, а значение переменной r падает, в то время как в периоды между пачками переменная n медленно уменьшается, а переменная r медленно нарастает (рис. 7.9, *б, в*).

Рассмотрим подробно бифуркационную диаграмму на плоскости (r, E) . В интервале между пачками траектория полной системы (сплошная кривая) движется в сторону увеличения параметра r вдоль ветви стационарных состояний быстрой подсистемы (см. рис. 7.8). Активная фаза пачечной активности начинается, когда эта траектория проходит через точку субкритической бифуркации Андронова — Хопфа быстрой подсистемы. В этой точке стационарное состояние полной системы теряет устойчивость, и система

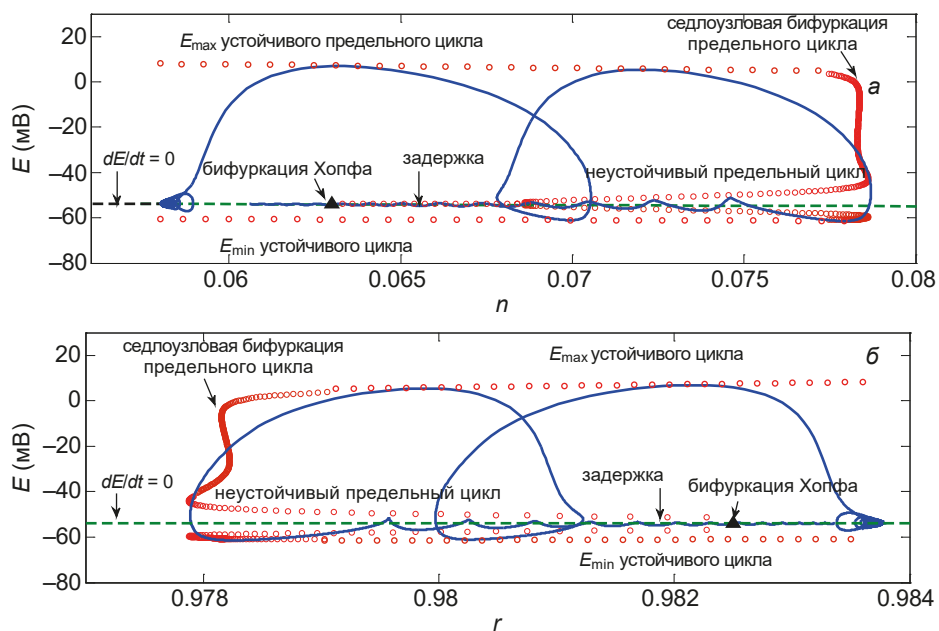


Рис. 7.8. Бифуркационные диаграммы быстрой подсистемы для пачечных колебаний типа пачки Хопф/складка (*subHopf/fold cycle burster*) модели мембраны ноцицептивного нейрона при значениях параметров $g_{Na} = 39,71$ мС/см², $I = 22,4$ μА/см²

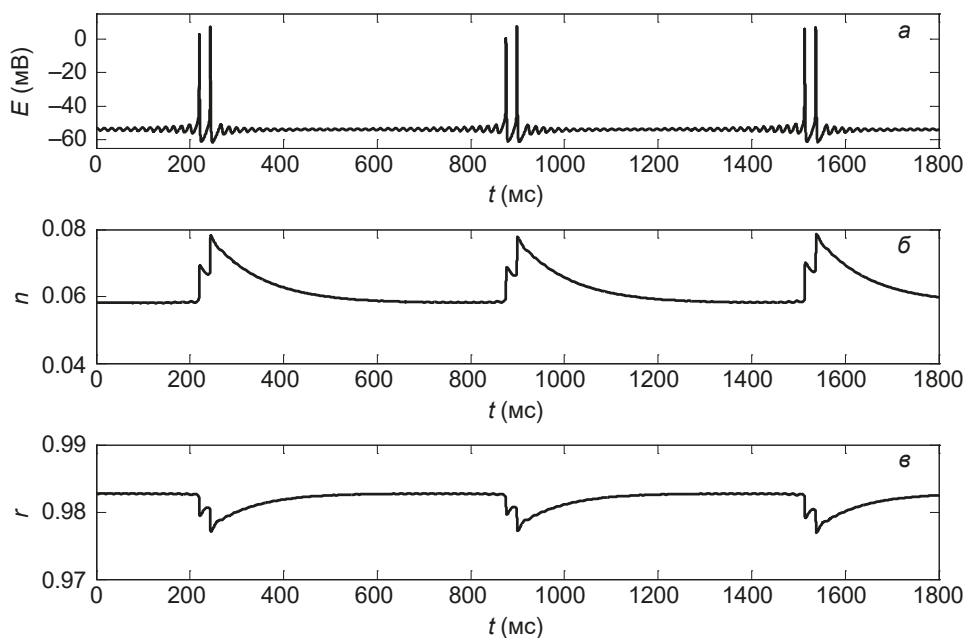


Рис. 7.9. Колебания быстрой (E) и медленных (r , n) переменных системы во время пачечной активности в форме дуплетов

с некоторой задержкой переходит в режим устойчивых периодических колебаний большой амплитуды. Задержка вызвана тем, что траектория системы некоторое время остается вблизи неустойчивого предельного цикла быстрой подсистемы, после чего переходит к ветви устойчивых периодических орбит [297–299]. Затем траектория движется влево, пока не достигнет седлоузловой бифуркации предельного цикла. В иностранной литературе для такой бифуркации применяются термины *saddle-node bifurcation of periodic orbits* или *fold limit cycle bifurcation*. Слово *fold* (складка) используется в качестве синонима для седлоузловой бифуркации предельных циклов, что означает, что седловое состояние устанавливает некий порог, который разделяет переходы между пачечными и тоническими режимами колебаний [300]. Наконец, траектория полной системы возвращается к E -нульклине ($dE/dt = 0$) и затухающим колебаниям малой амплитуды, а от них снова через бифуркацию Андронова — Хопфа к колебаниям большой амплитуды. Существование неустойчивого предельного цикла связано с седлоузловой бифуркацией предельного цикла быстрой подсистемы, в которой возникают (или исчезают) периодические колебания в результате образования полуустойчивого (двукратного) предельного цикла, который при дальнейшем изменении параметра распадается на два предельных цикла (устойчивый и неустойчивый) [288]. В субкритической бифуркации Андронова — Хопфа неустойчивый предельный цикл «влипает» в устойчивое стационарное состояние, в силу чего это состояние теряет устойчивость и возникает устойчивое периодическое решение большой амплитуды (жесткое возбуждение), а неустойчивый предельный цикл исчезает.

Рассмотренная динамика позволяет утверждать, что исследуемый тип пачечной активности представляет собой тип пачечного разряда «Хопф/складка» (*subHopf/fold cycle burster*) по топологической классификации моделей пачечной активности Ижикевича [301], так как активная фаза пачечной активности начинается в точке субкритической бифуркации Андронова — Хопфа и заканчивается в седлоузловой бифуркации предельного цикла быстрой подсистемы. Отметим, что именно такой тип пачечной активности, как правило, развивается в поврежденных сенсорных нейронах после травмы и инициируется, вероятно, подпороговыми колебаниями мембранного потенциала в том случае, когда наблюдается деполяризационный сдвиг мембранного потенциала [302–304].

Другой возможный механизм возникновения пачечной активности, исследованный на модели мембраны сенсорного нейрона, показан на рис. 7.10 для значений параметров $I = 44,3 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$, $g_{Na} = 63,59 \text{ mS}/\text{cm}^2$.

Активная фаза пачечной активности в этом случае начинается, когда траектория полной системы (голубая кривая) проходит через точку бифуркации седло — узел на инвариантном круге (*saddle-node bifurcation on invariant circle*) быстрой подсистемы (точка, обозначенная SNIC, которая находится вблизи субкритической бифуркации Андронова — Хопфа [точка Н]). Такая бифур-

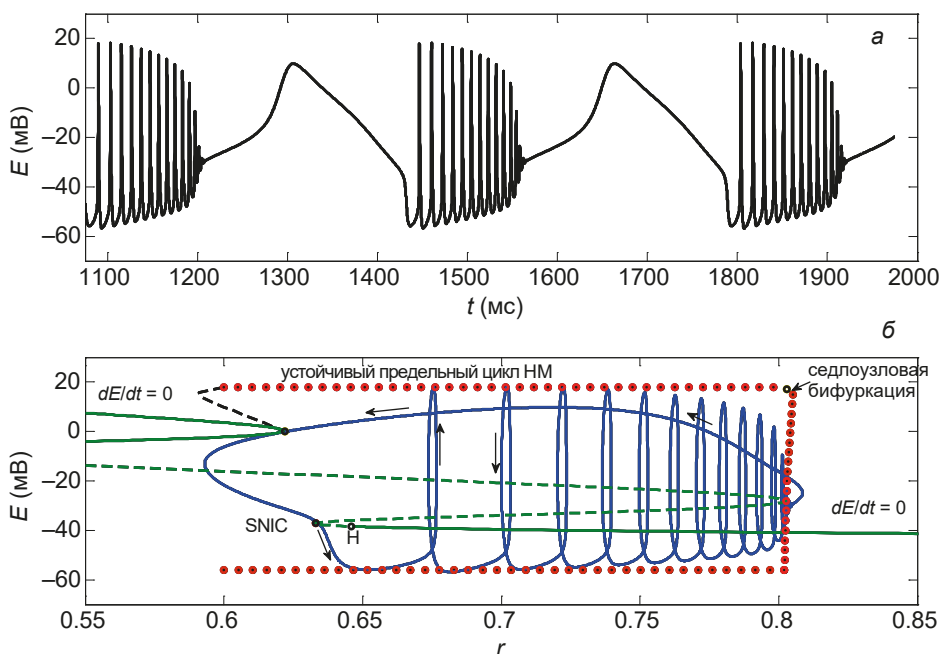


Рис. 7.10. Пример пачечной активности и бифуркационная диаграмма быстрой подсистемы на плоскости (r, E) для пачечных колебаний типа круг/складка через гомоклиническую петлю гистерезиса (*circle/fold cycle via homoclinic/circle hysteresis loop*) модели мембраны ноцицептивного нейрона при значениях параметров $g_{Na} = 63,59$ мС/см², $I = 44,3$ μ А/см²

кация приводит к появлению устойчивого предельного цикла большой амплитуды. В результате в полной системе устанавливается режим колебаний с возрастающей частотой, и траектория полной системы сдвигается вправо до тех пор, пока не достигнет седлоузловой бифуркации предельного цикла. После этого траектория полной системы движется влево до тех пор, пока не коснется E -нульклина ($dE/dt = 0$) в точке гомоклинической бифуркации седла (НМ). Это, в свою очередь, приводит к рождению другого предельного цикла с очень большим периодом. Затем траектория полной системы сдвигается вниз и снова достигает точки бифуркации седло — узел на инвариантном круге (SNIC), что ведет к возобновлению пачечной активности. Таким образом, рассмотренный вариант пачечной активности можно считать примером пачки типа «круг/складка через гомоклиническую петлю гистерезиса» (*circle/fold cycle via homoclinic/circle hysteresis loop*) по классификации Ижекевича [301].

Используем информацию, полученную из однопараметрических бифуркационных диаграмм, построенных при различных значениях параметров, для того чтобы выделить области пачечной активности внутри двухпараметрической бифуркационной диаграммы полной системы, построенной на плоскости (I, g_{Na}) (см. рис. 7.5). Как отмечалось ранее, такие диаграммы были

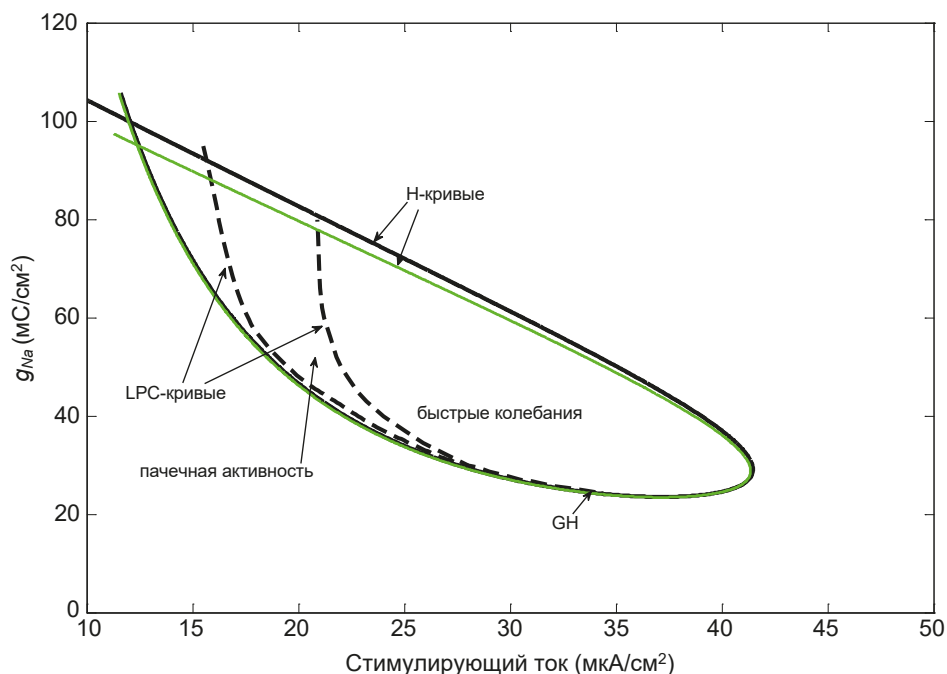


Рис. 7.11. Выделение левой области пачечной активности на двухпараметрической плоскости (g_{Na} , I). Область ограничена кривыми седлоузловых бифуркаций предельного цикла (штрихпунктирные линии, обозначенные как LPC-кривые) и кривой бифуркации Андронова — Хопфа быстрой подсистемы (сплошная зеленая линия)

построены как кривые бифуркации Андронова — Хопфа и, соответственно, они определяют границы, разделяющие плоскость параметров (I , g_{Na}) на области устойчивых и неустойчивых стационарных состояний полной системы, а также ограничивают области ритмических ответов, поэтому внутри этих областей возможно появление режима пачечной активности.

Сначала построим область пачечной активности внутри левой области стационарных состояний полной системы, представленной на рис. 7.5. Область пачечной активности (рис. 7.11) ограничена кривой бифуркации Андронова — Хопфа быстрой подсистемы (сплошная зеленая линия) внутри кривой бифуркации Андронова — Хопфа полной системы (сплошная черная линия) (обе кривые обозначены как «Н-кривые») и кривыми седлоузловых бифуркаций предельного цикла («LPC-кривые», отмеченные штрихпунктирными линиями и начинающимися в точке обобщенной бифуркации Хопфа GH)). За пределами области пачечной активности, но в пределах области ритмических ответов исследуемая система проявляет только быстрые колебания, подобно представленным на рис. 7.7, в. Далее выделим область пачечной активности внутри правой области стационарных состояний полной системы, представленной на рис. 7.5. Эта область ограничена кривой седлоузловой бифуркации

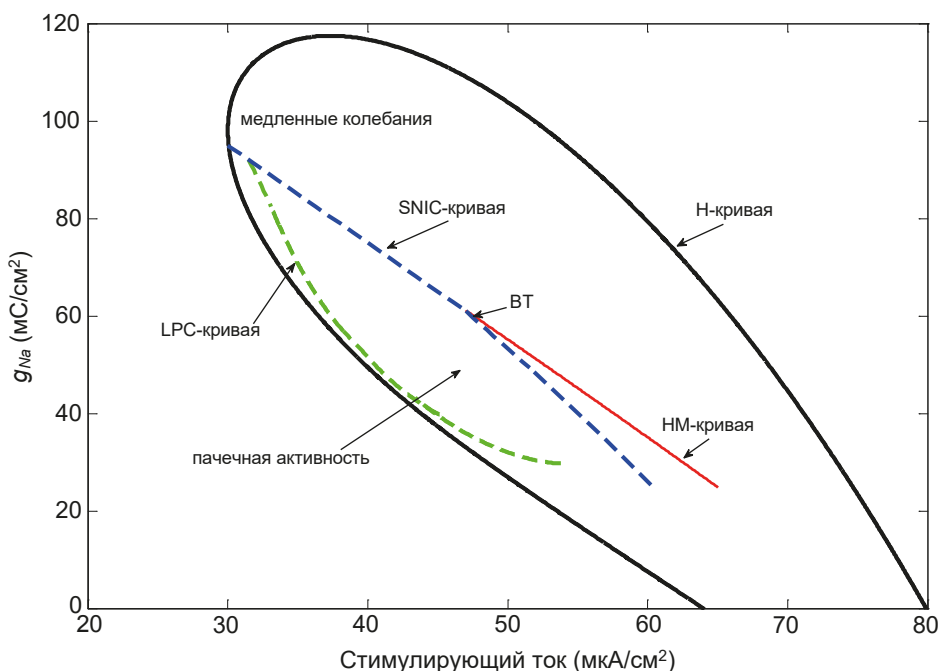


Рис. 7.12. Выделение правой области пачечной активности на двухпараметрической плоскости (g_{Na} , I). Область ограничена кривой седлоузловых бифуркаций предельного цикла (LPC-кривая) и кривой бифуркации «седло — узел» на инвариантном круге (SNIC-кривая)

предельного цикла (LPC-кривая, отмеченная толстой зеленой штрихпунктирной линией) и кривой бифуркации седло — узел на инвариантном круге (SNIC кривая, обозначенная тонкой красной штрихпунктирной линией) (рис. 7.13). Обе кривые находятся вблизи кривой бифуркации Андронова — Хопфа быстрой подсистемы (не отмечена на рис. 7.12).

В точке бифуркации Богданова — Такенса (BT) кривая бифуркации Андронова — Хопфа быстрой подсистемы касается кривой гомоклинической бифуркации седла (кривая этой бифуркации показана сплошной красной линией, идущей от точки BT) (рис. 7.12).

Таким образом, можно видеть, что в обоих случаях (рис. 7.11 и 7.12) области пачечной активности находятся внутри области бифуркации Андронова — Хопфа быстрой подсистемы, поэтому первоначальное определение точек такой бифуркации является целесообразным моментом, позволяющим значительно уменьшить затраты времени на поиск других бифуркаций. За пределами построенной на рис. 7.12 области пачечной активности исследуемая система проявляет только медленные колебания, подобно показанным на рис. 7.6, г. Отметим, что по сравнению с правой областью пачечной актив-

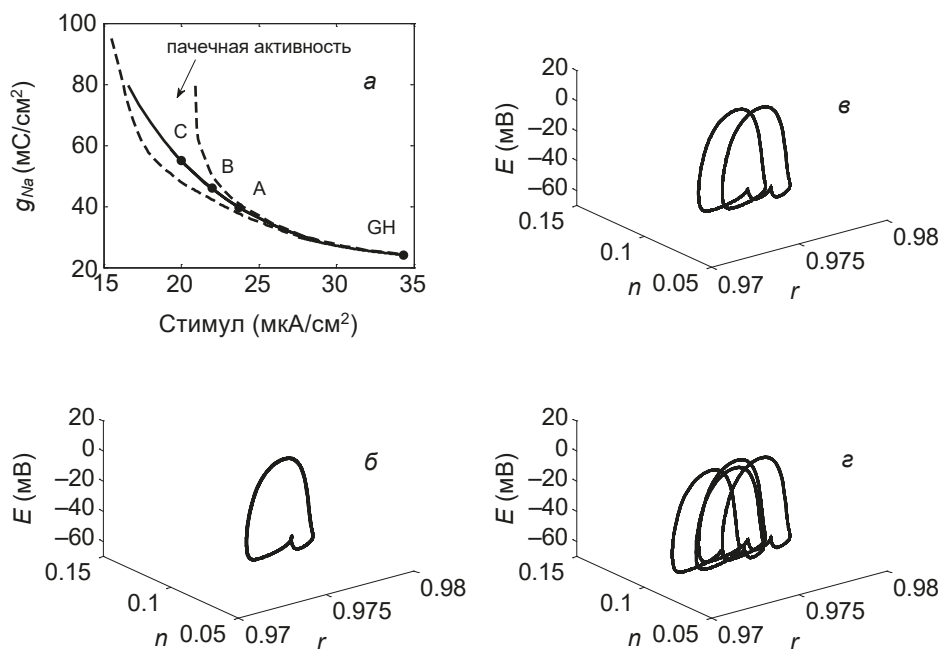


Рис. 7.13. Удвоение периода колебаний в точках А, В и С внутри области пачечной активности. Бифуркационная диаграмма на плоскости (I, g_{Na}) (а). Проекция траекторий полной системы в пространстве (r, n, E) при различных значениях параметров g_{Na} и I , соответствующих точкам А, В, С (б—г)

ности левая область пачечной активности занимает меньшую часть области, где стационарные состояния быстрой и полной системы неустойчивы, т.е. меньшую часть области ритмических колебаний. Отметим также, что внутри левой области пачечной активности существуют точки субкритических флип- (*flip*) бифуркаций, при прохождении через которые предельный цикл теряет устойчивость и приближается к новому аттрактору, лежащему в малой окрестности прежнего цикла, вследствие чего система начинает генерировать разряды с периодом, равным удвоенному первоначальному периоду. Точки удвоения периода отмечены на рис. 7.13, а как точки А, В и С. Примеры проекций траекторий полной системы в пространстве (r, n, E) при различных значениях параметров g_{Na} и I , соответствующих точкам А, В, С, приведены на рис. 7.13, б—г, а импульсная активность в этих точках показана на рис. 7.14.

Таким образом, динамическая сложность физиологических сигналов мембраны ноцицептивного нейрона проявляется в существовании различных типов бифуркаций стационарных состояний и предельных циклов, определяющих изменение устойчивого решения системы, в существовании различных форм медленных и быстрых колебаний мембранного потенциала, а также в появлении различных типов пачечной активности в зависимости от величины

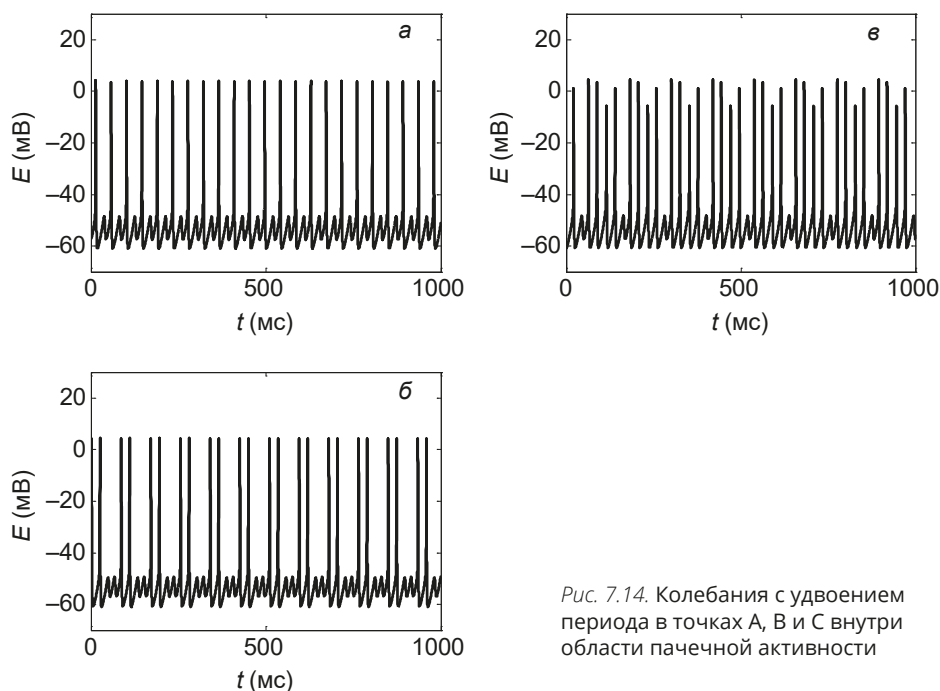


Рис. 7.14. Колебания с удвоением периода в точках А, В и С внутри области пачечной активности

внешнего стимула. В основе изменения паттернов импульсной активности ноцицепторов при восприятии болевого сигнала лежат перестройки во временной организации паттернов за счет бифуркаций стационарных состояний и предельных циклов, приводящих к появлению режимов пачечной активности.

Далее рассмотрим изменения в динамической сложности сигналов, происходящие при формировании антиноцицептивного ответа, т. е. изменения в структуре паттернов импульсной активности ноцицепторов при подавлении боли, и выясним механизмы изменения этих паттернов.

7.6. Определение влияния коеновой кислоты на параметры модели мембраны ноцицептивного нейрона

Экспериментальные зависимости $G(E, t) = I_{NaS}(E, t) / (E - E_{Na})$, полученные до и после воздействия на мембрану нейрона 5-гидрокси-γ-пирон-2-карбоновой (коеновой) кислоты, являющейся лекарственной субстанцией разрабатываемого нового неопиоидного анальгетика «Аноцептин» [305, 306], в концентрации 100 нМ/л, представлены на рис. 7.15. На этом же рисунке даны потенциал-зависимые функции $s_{\infty}(E)$, $\tau_s(E)$, $r_{\infty}(E)$ и $\tau_r(E)$, определенные многопараметрическим методом наименьших квадратов и характеризующие динамику

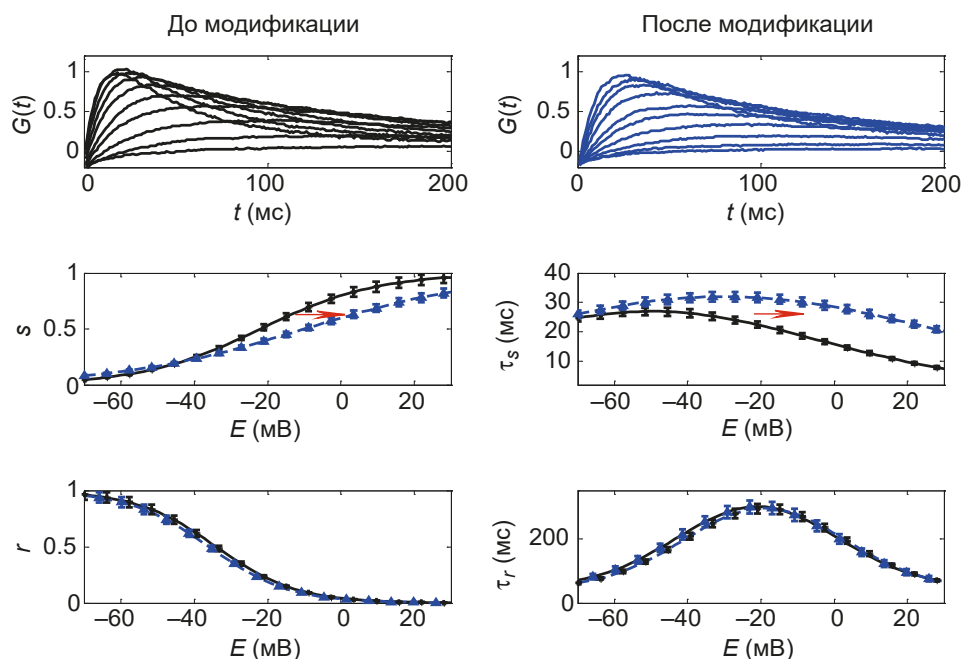


Рис. 7.15. Экспериментальные зависимости $G(t, E)$ и найденные многопараметрическим методом наименьших квадратов кривые $s_{\infty}(E)$ и $\tau_s(E)$ для процесса активации медленного натриевого канала $Na_V1.8$, а также кривые $r_{\infty}(E)$ и $\tau_r(E)$ для процесса его инактивации (сплошные черные кривые соответствуют зависимостям, полученным до воздействия на мембрану нейрона 5-гидрокси- γ -пирон-2-карбоновой (комоновой) кислоты, штрихпунктирные кривые — зависимостям, полученным после такого воздействия)

процессов активации и инактивации медленного тетродотоксин-устойчивого натриевого канала $Na_V1.8$ до и после модуляции экспериментальных токов комоновой кислотой.

Отметим, что изменения в инактивационной воротной структуре этих каналов после воздействия комоновой кислоты незначительны, и это вещество в основном влияет на активационную воротную систему медленного тетродотоксин-устойчивого натриевого канала $Na_V1.8$ (рис. 7.15). На основании этих экспериментальных фактов на модели проанализируем результаты модификации только активационной воротной системы натриевого канала $Na_V1.8$.

Потенциал-зависимые функции активационной воротной системы после рассматриваемой модификации имеют вид:

$$\alpha_s = \exp(a_1 E + b_1) = \exp(0.047E - 2.71),$$

$$\beta_s = \exp(a_2 E + b_2) = \exp(-0.015E - 4.05).$$

Изменения в активационной воротной структуре после воздействия на мембрану нейрона комоновой кислотой соответствуют уменьшению эффек-

тивного заряда от величины $Z_{eff} = 6,9 \pm 0,3$ до величины $Z_{eff} = 4,7 \pm 0,2$ и изменению характеристик активационной воротной системы до значений $a_1 = 0,047 \pm 0,003$, $b_1 = -2,71 \pm 0,16$, $a_2 = -0,015 \pm 0,002$, $b_2 = -4,05 \pm 0,27$ [307].

7.7. Определение влияния параметров активационной воротной структуры натриевого канала на ритмическую активность мембраны ноцицептивного нейрона

Как отмечалось выше, изменения, зарегистрированные в записях экспериментальных токов через медленные натриевые каналы $Na_V1.8$ и связанные с воздействием на мембрану нейрона 5-гидрокси-γ-пирон-2-карбоновой (коменовой) кислоты, сводятся к изменениям в динамике процессов активации этих каналов и практически не затрагивают процессы инактивации.

Модификация активационной воротной системы натриевого канала $Na_V1.8$ может приводить либо к полному выключению ритмической активности, либо к выключению эктопических пачечных разрядов, но к сохранению ритмической импульсации (рис. 7.16). Колебания, представленные на рис. 7.16, а—в, соответствуют паттернам, полученным при значениях параметров

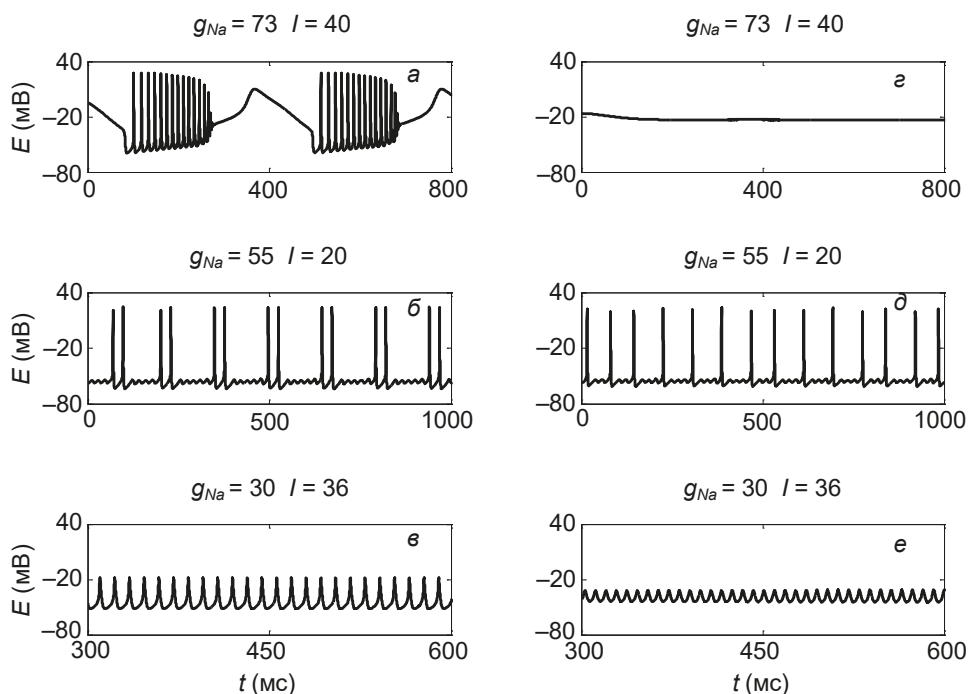


Рис. 7.16. Примеры колебаний до (а—в) и после (з—е) модификации медленных тетродотоксин-устойчивых натриевых каналов $Na_V1.8$

модели, задающих контрольные условия до модификации, а колебания, изображенные на рис. 7.16, z — e , соответствуют решениям, найденным при значениях параметров модели, задающих условия модификации активационной воротной системы натриевого канала $Na_V1.8$, ведущих к антиноцептивной реакции, проявляющейся в полном прекращении генерации повторных ответов (рис. 7.16, z) или в подавлении эктопической пачечной активности при сохраненной импульсации в виде синглетных колебаний, в которых чередуются подпороговые колебания и колебания большой амплитуды (рис. 7.16, d). Таким образом, подавляется и один, и второй тип пачечной активности.

7.8. Определение влияния модификации параметров активационной воротной структуры натриевого канала на пачечную активность мембраны ноцицептивного нейрона

Применим метод бифуркационного анализа к исходной модели ноцицептивного нейрона и ее модифицированному варианту, чтобы определить, как изменения в активационной воротной структуре натриевого канала влияют на пачечную активность сенсорного нейрона.

На рис. 7.17, a , b , соответственно, на плоскости (g_{Na}, I) одновременно представлены области ритмической и пачечной активности до и после модификации натриевых $Na_V1.8$ каналов коеновой кислотой. Как видно из рис. 7.17, a , до модификации натриевых каналов существуют две области пачечной активности, вложенные в области ритмической активности. Левая область, ограниченная штрихпунктирными линиями, занимает приблизительно $1/4$ часть левой области ритмической активности. Правая область пачечной активности составляет примерно $1/5$ часть правой области ритмической активности. Пачечная активность наблюдается при значениях стимулирующего тока от $I = 16 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$ до $I = 27 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$ и от $I = 33 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$ до $I = 57 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$.

Модификация параметров натриевых каналов после применения коеновой кислоты приводит к сдвигу правой области ритмической активности в сторону отрицательных значений параметра g_{Na} и к исчезновению правой области пачечной активности при физиологически возможных значениях проводимости натриевых каналов $Na_V1.8$ (рис. 7.17, b). Другими словами, после модификации медленных натриевых каналов $Na_V1.8$ коеновой кислотой импульсная активность подавляется при значениях стимулирующего тока $I > 40 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$, соответственно, подавляется и пачечная активность. Таким образом, показано, что изменения только в активационной воротной структуре $Na_V1.8$ каналов, связанные с действием вещества, являющегося лекарственной субстанцией анальгетика «Аноцептин», могут приводить к подавлению эктопических пачечных разрядов мембраны сенсорного нейрона. На рис. 7.17 также видно, что левая область пачечной активности существенно уменьшается. Соответственно уменьшается диапазон значений стимула, в ко-

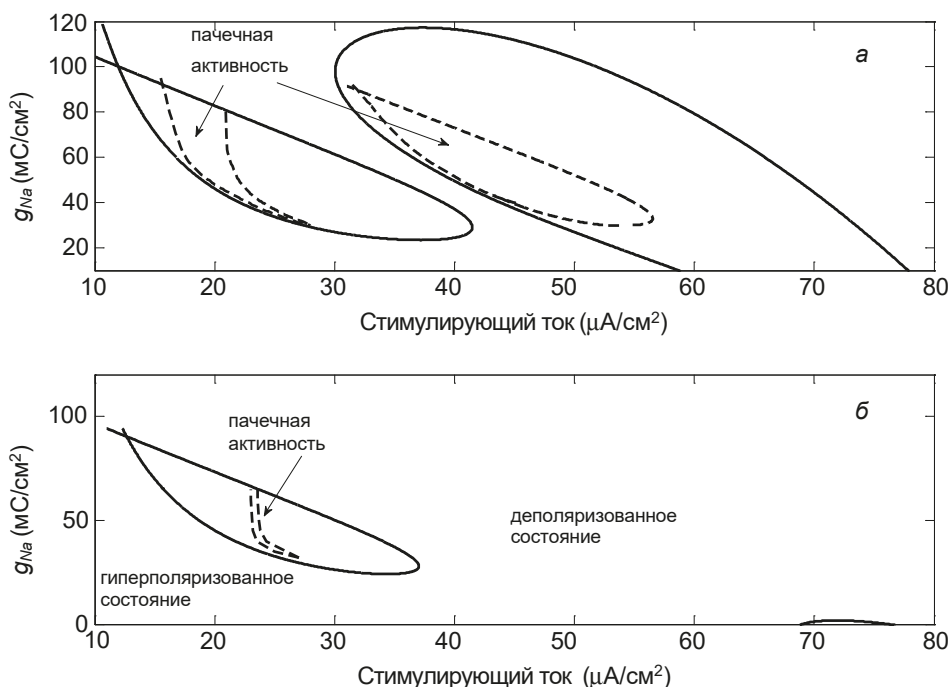


Рис. 7.17. Области ритмической и пачечной активности модели мембраны ноцицептивного нейрона, построенные на плоскости (g_{Na} , I) до (а) и после (б) модификации медленных тетродотоксин-устойчивых натриевых каналов $Na_v1.8$

тором возможна пачечная активность, связанная с подпороговыми колебаниями мембранного потенциала и с удвоением периода.

7.9. Определение влияния проводимости медленных натриевых каналов на импульсную активность мембраны ноцицептивного нейрона

Рассмотрим влияние изменения проводимости медленных натриевых $Na_v1.8$ каналов (g_{NaS}) на импульсную активность модели мембраны ноцицептивного нейрона.

На рис. 7.18 показана взаимосвязь между изменениями проводимости натриевых $Na_v1.8$ каналов и размерами областей ритмической и пачечной активности. Уменьшение величины g_{NaS} от 5 до 4 мС/см² приводит к существенному уменьшению правой области ритмической активности и к уменьшению вложенной в нее области эктопических пачечных разрядов. Это согласуется с данными экспериментальных работ, в которых показаны соотношения между повышением синтеза натриевых каналов $Na_v1.8$ и увеличением их плотности в мембранах сенсорных нейронов и их гипервозбудимостью, коррелирующей

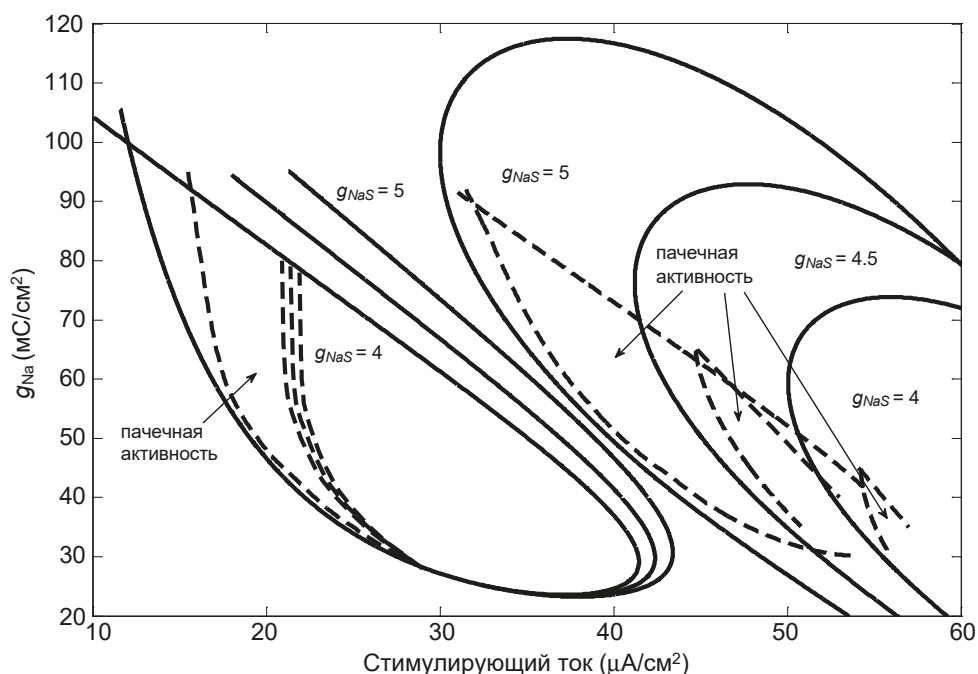


Рис. 7.18. Влияние изменения проводимости медленных ТТХ-устойчивых натриевых $Na_v1.8$ каналов на области ритмической и пачечной активности

с возникновением невропатической боли [268–270]. Увеличение плотности каналов $Na_v1.8$ наблюдается и в мембране поврежденных нервных волокон. Считается, что увеличение плотности этих каналов является причиной эктопических пачечных разрядов ноцицептивных нейронов, а также одним из механизмов возникновения болевого ощущения как важнейшего проявления функционирования ноцицептивной системы теплокровных животных [223, 306].

Левая область ритмической активности уменьшается гораздо меньше. Левая область пачечной активности также практически сохраняет свои размеры. Следовательно, изменение проводимости $Na_v1.8$ каналов не оказывает значительного влияния на пачечную активность, связанную с дуплетами, удвоением периода и подпороговыми колебаниями мембранного потенциала малой амплитуды в интервале между пачками.

Отметим, что по сравнению с другими препаратами имеются принципиальные отличия рассмотренного эффекта коеновой кислоты на импульсную активность сенсорных нейронов. Так, например, габапентин подавляет и ритмическую активность, и подпороговые колебания [304]. Кроме того, в нейронах спинальных ганглиев габапентин воздействует неизбирательно, подавляя Na^+ -токи различной кинетики (промежуточной и медленной). Другой

препарат, рилузол, также блокирует Na^+ -токи различной кинетики [244, 245] и подавляет и подпороговые колебания мембранного потенциала, и пачечные разряды в нейронах ЦНС [244, 308], но не обеспечивает подавление боли в клинически допустимых дозах [309]. В отличие от этого коеновая кислота, специфически воздействующая на активационное воротное устройство каналов $Na_v1.8$, отличается высочайшей эффективностью [310] и безопасностью [309, 310].

7.10. Сравнение импульсной активности модели мембраны ноцицептивного нейрона до и после ее модификации в условиях блокирования калиевого тока

В работе [217] отмечается, что способность нейронов спинальных ганглиев генерировать разряды зависит от их возможности генерировать подпороговые колебания мембранного потенциала. Роль подпороговых колебаний мембранного потенциала в возникновении эктопической пачечной активности подробно рассмотрена в экспериментальных работах, в которых показано, что в поврежденных афферентных волокнах наблюдаются ритмические разряды в виде синглетов с чередованием подпороговых колебаний и колебаний большой амплитуды [302], а повреждение (хроническое сдавливание) спинальных ганглиев приводит к усилению этих колебаний и переходу от синглетной к пачечной активности [311, 312]. При этом блокаторы натриевых токов с различной кинетикой подавляют и подпороговые колебания мембранного потенциала, и пачечные разряды [232, 343–346]. Перерезка аксонов нейронов спинальных ганглиев приводит к увеличению числа нейронов, способных генерировать подпороговые колебания [218, 239]. Такие факторы, как гипоксия, ишемия, медиаторы воспаления, могут вызывать дополнительное усиление этих подпороговых колебаний, приводящее, в свою очередь, к возникновению пачечной активности [214, 312].

Отметим, что пачечная активность рассматриваемой модели определяется двумя медленными переменными (n и r), которые описывают кинетику задержанного калиевого (I_K) и медленно инактивирующегося натриевого (I_{NaS}) токов соответственно. Для того чтобы исключить влияние каналов задержанного калиевого тока на ритмическую активность сенсорных нейронов, в дальнейших исследованиях будем считать значение проводимости этих каналов (g_K) равным нулю, что в эксперименте соответствовало бы блокированию этих каналов.

В ряде работ установлено, что блокаторы потенциал-зависимых калиевых каналов, такие как тетраэтиламмоний и 4-аминопиридин, не подавляют, а, наоборот, усиливают ритмическую активность [313–317]. При этом пачечная активность в нейронах спинальных ганглиев в некоторых случаях регистриру-

ется и в отсутствие подпороговых колебаний мембранного потенциала [318]. Показано также, что перерезка аксона приводит к снижению экспрессии мРНК калиевых каналов в нейронах спинальных ганглиев [319] и, соответственно, к снижению доли калиевых токов различной кинетики более чем на 60 % [320]. Таким образом, задание величины $g_K = 0$ в модели мембраны ноцицептивного нейрона, описывающей импульсную активность в условиях восприятия болевого сигнала, совершенно оправданно.

Примеры колебаний модели мембраны ноцицептивного нейрона до модификации натриевых каналов $Na_v1.8$ при значении $g_K = 0$ и различных значениях стимулирующего тока даны на рис. 7.19. При $I = 8 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$ модель демонстрирует синглетные колебания, в которых один импульс большой амплитуды чередуется с двумя подпороговыми колебаниями малой амплитуды (рис. 7.19, а). При $I = 9,1 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$ наблюдаются колебания в виде дуплетов, в которых происходит чередование двух импульсов большой амплитуды с одним подпороговым колебанием (рис. 7.19, б). При увеличении стимулирующего тока возрастает число разрядов в пачке. Например, при $I = 9,5 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$ наблюдается шесть импульсов в пачке, а число подпороговых колебаний не меняется (по-прежнему остается одно подпороговое колебание) при заданных значениях других параметров ($g_{Na} = 40 \text{ мC}/\text{cm}^2$ и $g_{NaS} = 5,7 \text{ мC}/\text{cm}^2$) (рис. 7.19, в). Затем режим пачечных колебаний сменяется на режим ритмических разрядов ($I = 13 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$) (рис. 7.19, г). Увеличение стимулирующего тока сопровождается возрастанием частоты ритмических разрядов ($I = 17 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$) (рис. 7.19, д). При $I = 20,75 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$ периодические колебания становятся амплитудно-модулированными (рис. 7.19, е), а при $I = 20,85 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$ наблюдается переход от амплитудно-модулированных колебаний к пачечной активности с большим числом импульсов в пачке (рис. 7.19, ж).

Импульсная активность в виде пачек наблюдается при значениях стимулирующего тока $I = 23 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$ (четыре пачки за время 3000 мс) (рис. 7.19, з), $I = 23,4 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$ (три пачки за 3000 мс) (рис. 7.20, а), $I = 23,45 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$ и $I = 23,48 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$ (две и одна пачка за 3000 мс соответственно) (рис. 7.20, б, в). Амплитуда и длительность пачек в этих колебаниях изменяется незначительно, а интервал между пачками существенно удлиняется при возрастании величины стимулирующего тока. В отличие от колебаний, представленных на рис. 7.6 и 7.10, в пачечной активности в условиях блокирования калиевого тока колебаний с большой амплитудой мембранного потенциала в интервалах между пачками не наблюдается. При $I = 23,485 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$ пачечная активность исчезает, и остаются только ритмические колебания высокой частоты и очень малой амплитуды (рис. 7.20, г).

Таким образом, в модели мембраны ноцицептивного нейрона в условиях блокирования калиевого тока наблюдаются следующие изменения в динамике ответов на увеличение стимулирующего тока. Сначала наблюдается переход от синглетных колебаний к пачечной активности первого типа, в котором

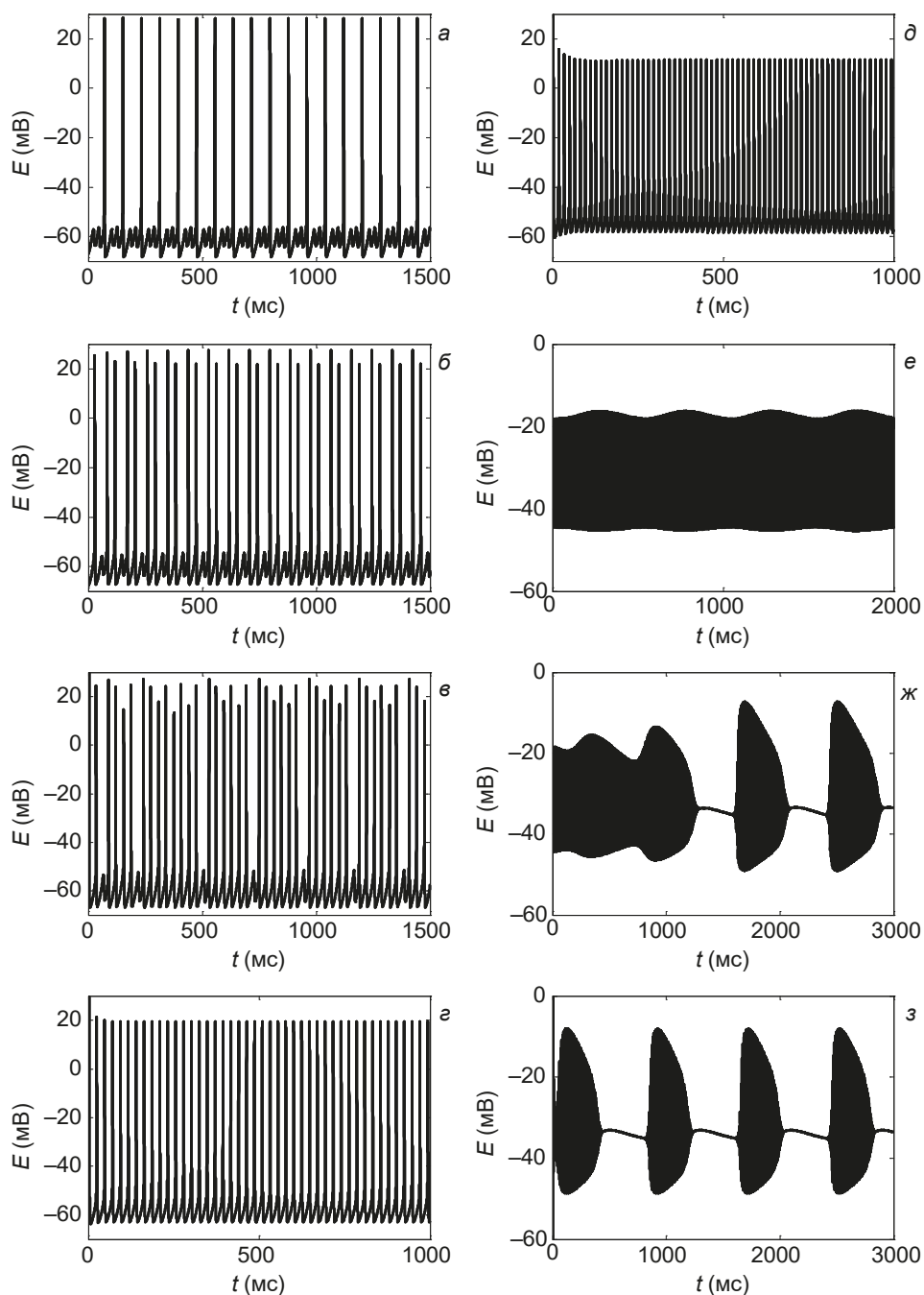


Рис. 7.19. Примеры колебаний полной системы при значении $g_K = 0$ и различных значениях стимулирующего тока до модификации натриевых каналов $Na_v1.8$ ($g_{Na} = 40$ мС/см² и $g_{NaS} = 5,7$ мС/см²)

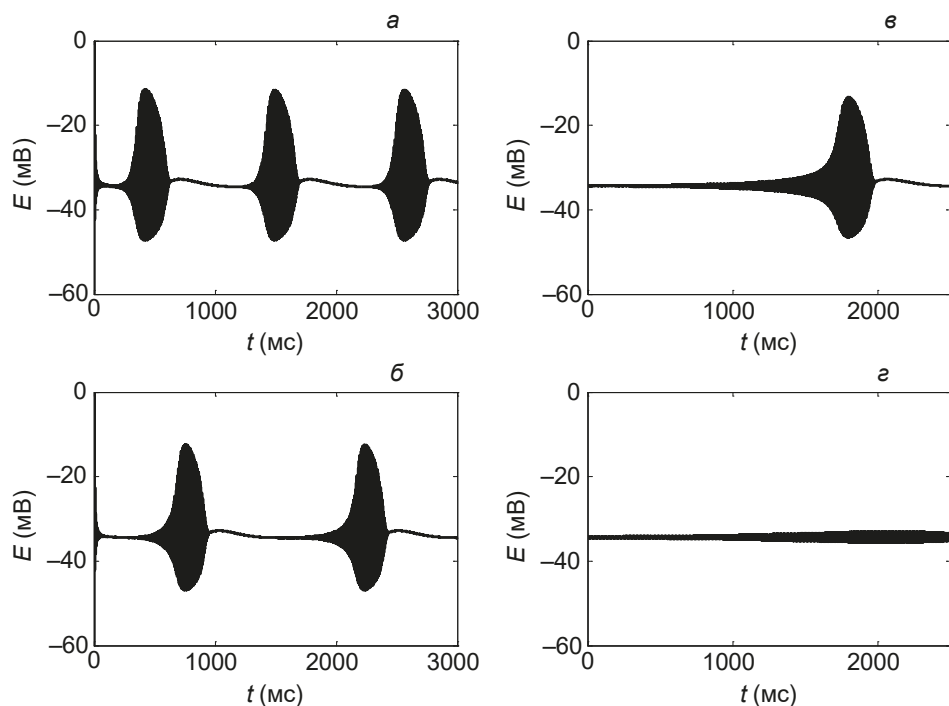


Рис. 7.20. Примеры колебаний полной системы при значении $g_K = 0$ и различных значениях стимулирующего тока до модификации натриевых каналов $Na_v1.8$

импульсы большой амплитуды чередуются с подпороговыми колебаниями. Затем следуют переходы от пачечной активности к быстрым периодическим колебаниям и от них к амплитудно-модулированным колебаниям большой частоты и, наконец, снова переход к пачечной активности второго типа с медленными колебаниями мембранного потенциала в интервалах между пачками и большим числом импульсов в пачке. Первый тип пачечной активности часто относится к колебаниям смешанного режима (*mixed mode oscillations*) [321].

Примеры колебаний модели мембраны ноцицептивного нейрона после модификации натриевых каналов $Na_v1.8$ при различных значениях стимулирующего тока даны на рис. 7.21. При $I = 7,54 \mu A/cm^2$, $I = 13 \mu A/cm^2$ и $I = 20 \mu A/cm^2$ модель демонстрирует быстрые колебания большой частоты и амплитуды (рис. 7.21, а—в). При $I = 26,26 \mu A/cm^2$ и $I = 26,3 \mu A/cm^2$ модель проявляет амплитудно-модулированные колебания, которые переходят в пачечные колебания при $I = 26,5 \mu A/cm^2$ (рис. 7.21, г—е). При дальнейшем увеличении стимулирующего тока амплитуда пачек резко снижается (рис. 7.21, ж) ($I = 26,51 \mu A/cm^2$) и остаются низкоамплитудные высокочастотные модулированные колебания (рис. 7.21, з) ($I = 26,75 \mu A/cm^2$).

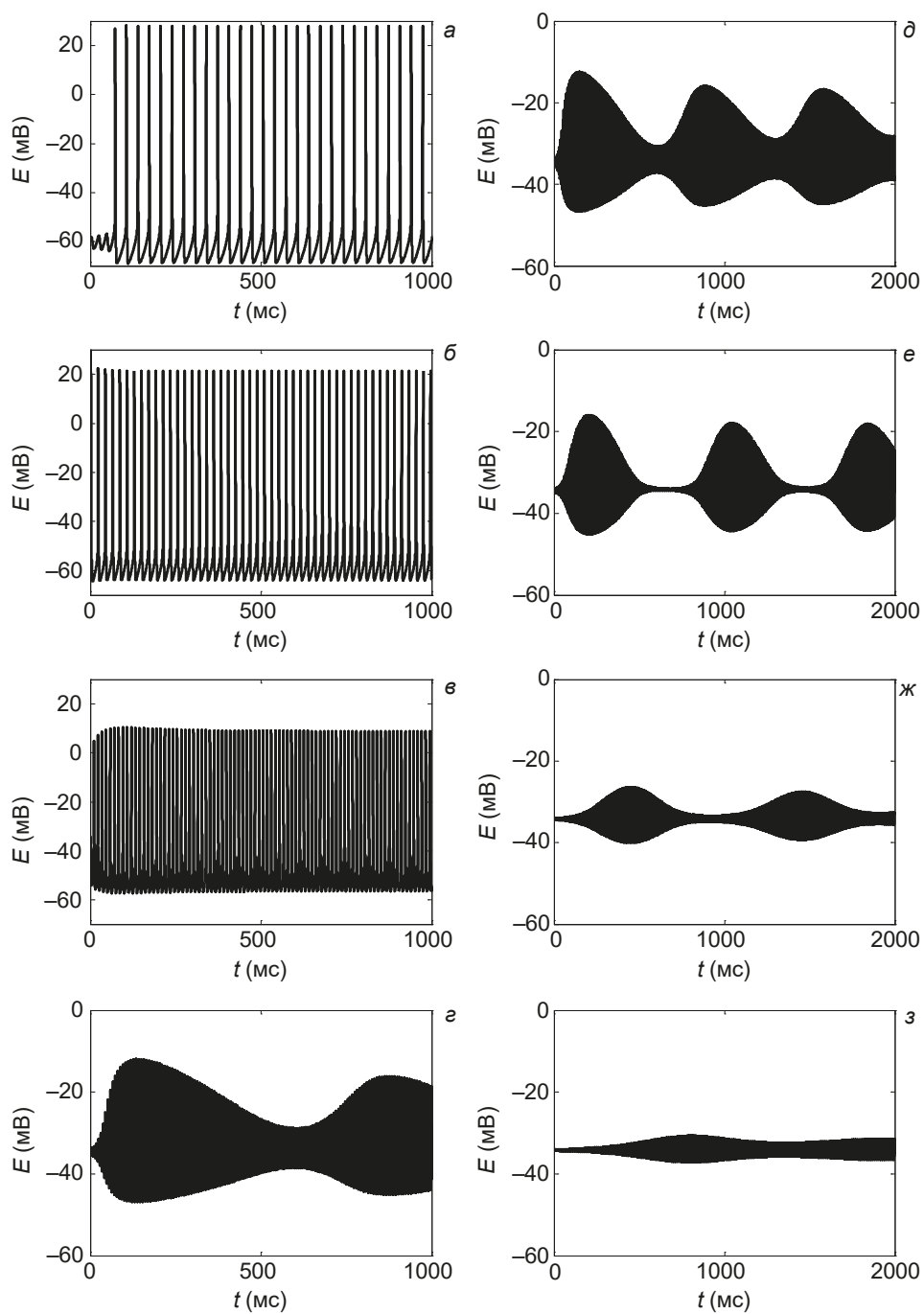


Рис. 7.21. Примеры колебаний полной системы при значении $g_K = 0$ и различных значениях стимулирующего тока после модификации натриевых каналов $Na_{v1.8}$

Таким образом, после модификации натриевых каналов $Na_v1.8$ в условиях блокирования калиевого тока отсутствует пачечная активность типа *mixed mode oscillations*, наблюдаются переходы от быстрых периодических колебаний к амплитудно-модулированным колебаниям большой частоты и от них к пачечной активности с большим числом импульсов в пачке, а далее — снова к амплитудно-модулированным колебаниям очень низкой амплитуды.

7.11. Бифуркационный анализ смены режимов импульсной активности модели мембраны ноцицептивного нейрона при изменении величины стимулирующего тока

Для того чтобы определить значения стимулирующего тока, при которых происходят изменения режимов импульсной активности модели мембраны ноцицептивного нейрона, и сравнить эти изменения до и после модификации модели, построим бифуркационную диаграмму полной системы на плоскости (I, E) . На рис. 7.22 даны две такие бифуркационные диаграммы до (рис. 7.22, а) и после (рис. 7.22, б) модификации натриевых каналов $Na_v1.8$.

Бифуркационные диаграммы состоят из кривых стационарных состояний (черные кривые) и периодических орбит (зеленые кривые). Устойчивые ветви стационарных состояний (сплошные черные кривые) соответствуют гиперполяризованному состоянию покоя мембраны нейрона при значении мембранного потенциала $E \sim -61$ мВ и деполяризованному состоянию покоя мембраны нейрона при значении мембранного потенциала $E \sim -34$ мВ.

Рассмотрим подробно бифуркационную диаграмму, изображенную на рис. 7.22, а, при уменьшении величины стимулирующего тока. Потеря устойчивости стационарного состояния происходит в точке суперкритической бифуркации Андронова — Хопфа (H_1) при значении стимула $I = 23.49 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$, приводящей к возникновению устойчивого предельного цикла (периодической орбиты) малой амплитуды и большой частоты. По мере уменьшения стимула амплитуда устойчивых периодических орбит ($|E_{\max} - E_{\min}|$) возрастает (рис. 7.22, а). При $I = 23.483 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$ периодические орбиты теряют устойчивость в точке бифуркации Неймарка — Сакера (бифуркация тора) (TR_1), и вместо периодических колебаний возникает сложное квазипериодическое движение на инвариантном торе. Колебания потенциала мембраны в этом случае являются амплитудно-модулированными (рис. 7.19, е). При $I = 20.75 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$ существует вторая бифуркация Неймарка — Сакера (TR_2). Таким образом, при значениях стимула внутри интервала $[I_{TR_2}, I_{TR_1}] = [20.75; 23.483] \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$ наблюдаются пульсирующие волнообразные паттерны с попеременно возрастающей и затем убывающей амплитудой импульсов. При $I < I_{TR_2}$ снова

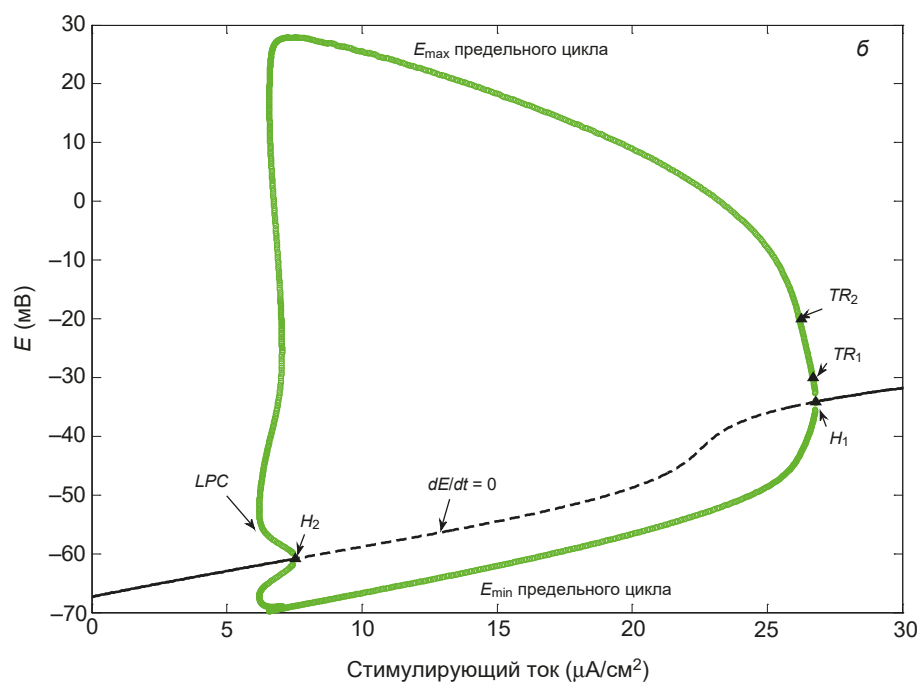
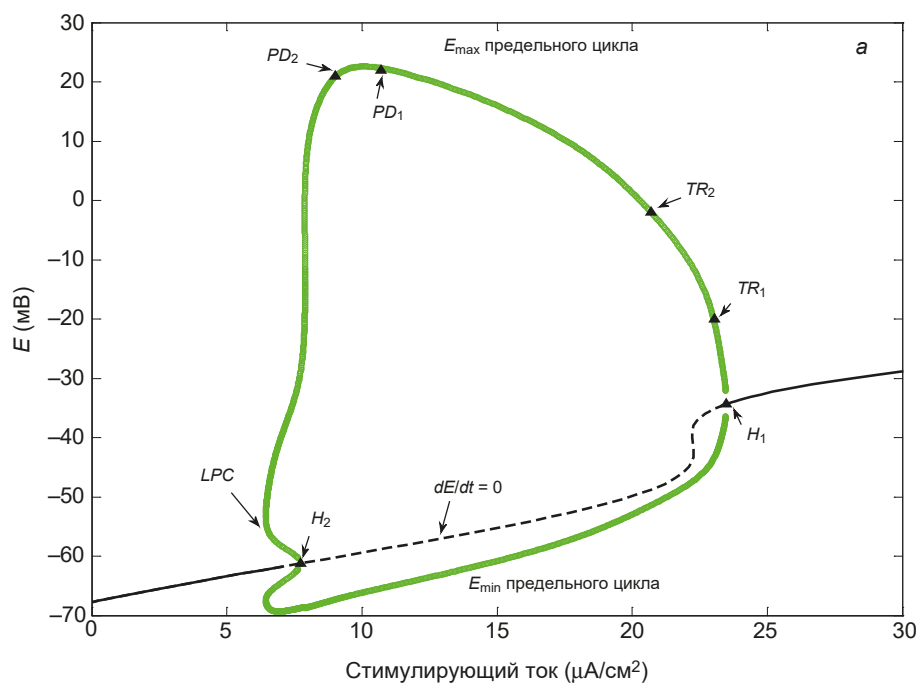


Рис. 7.22. Бифуркационные диаграммы полной системы: а — на плоскости (I, E) до; б — после модификации натриевых каналов $\text{Na}_V1.8$

возникают устойчивые периодические колебания с более высокой амплитудой, но меньшей частотой, чем в интервале $[I_{TR1}, H_1]$. При дальнейшем уменьшении величины стимулирующего тока определяются две бифуркации удвоения периода (PD_1 при $I = 10,5 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$ и PD_2 при $I = 8,95 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$).

При $I = 7,72 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$ наблюдается субкритическая бифуркация Андронова — Хопфа (H_2), а вблизи нее находится седлоузловая бифуркация предельного цикла (LPC при $I = 6,59 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$), в силу чего в интервале значений стимула $[I_{LPC}, I_{H_2}]$ сосуществуют устойчивый и неустойчивый предельные циклы, а в седлоузловой бифуркации предельного цикла эти периодические орбиты сливаются и исчезают, уступая место стационарному состоянию.

После модификации натриевых каналов $Na_{V1.8}$ бифуркационная диаграмма полной системы не содержит точек удвоения периода, а интервал значений $[I_{TR2}, I_{TR1}] = [26,26; 26,52] \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$ между двумя бифуркациями тора резко сужается, поэтому большую часть области бифуркационной диаграммы занимают быстрые периодические колебания.

7.12. Определение механизма возникновения пачечной активности в модели мембраны ноцицептивного нейрона в условиях блокирования калиевого тока

Для определения механизма возникновения пачечной активности в рассматриваемой модели построим бифуркационные диаграммы быстрой подсистемы на плоскости (r, E) для двух случаев пачечной активности (рис. 7.23 и 7.24).

В первом случае во время пачечного разряда значение медленной переменной r падает (рис. 7.23, б), а во втором — возрастает (рис. 7.24, б), однако обе бифуркационные диаграммы имеют одинаковую структуру типа «Хопф/складка» (*subHopf/fold cycle burster*) по топологической классификации моделей пачечной активности Ижикевича [93]. Активная фаза пачечной активности начинается при прохождении траектории полной системы (голубая кривая) через точку субкритической бифуркации Андронова — Хопфа быстрой подсистемы. В этой точке система скачком переходит в режим колебаний с нарастающей амплитудой (рис. 7.25) и после некоторой задержки (на рис. 7.23, в это движение вправо, а на рис. 7.24, в и рис. 7.25 — движение влево) достигает ветви устойчивых периодических колебаний большой амплитуды. Затем траектория полной системы (голубая кривая) движется до седлоузловой бифуркации предельного цикла (на рис. 7.23, в это движение влево, а на рис. 7.24, в — движение вправо), после чего активная фаза пачечной активности заканчивается, траектория полной системы возвращается к колебаниям с уменьшающейся амплитудой, а от них снова через бифуркацию Андронова — Хопфа к колебаниям большой амплитуды, и пачечная активность возобновляется.

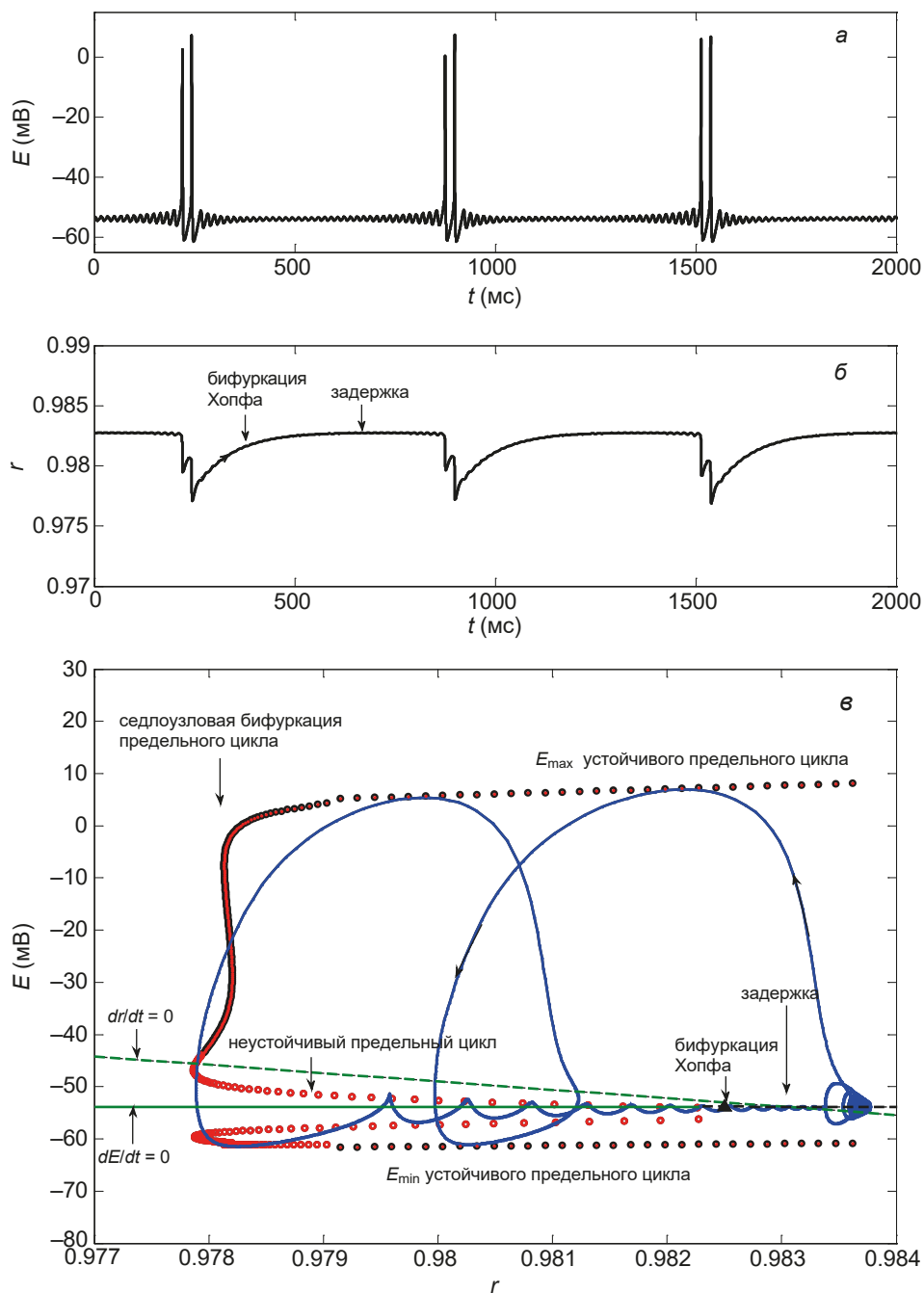


Рис. 7.23. Колебания быстрой (E) и медленной (r) переменных системы и бифуркационная диаграмма быстрой подсистемы на плоскости (r, E) при значениях $g_K = 0$ и $I = 9.4 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, $g_{NaS} = 6.3 \text{ мС}/\text{cm}^2$

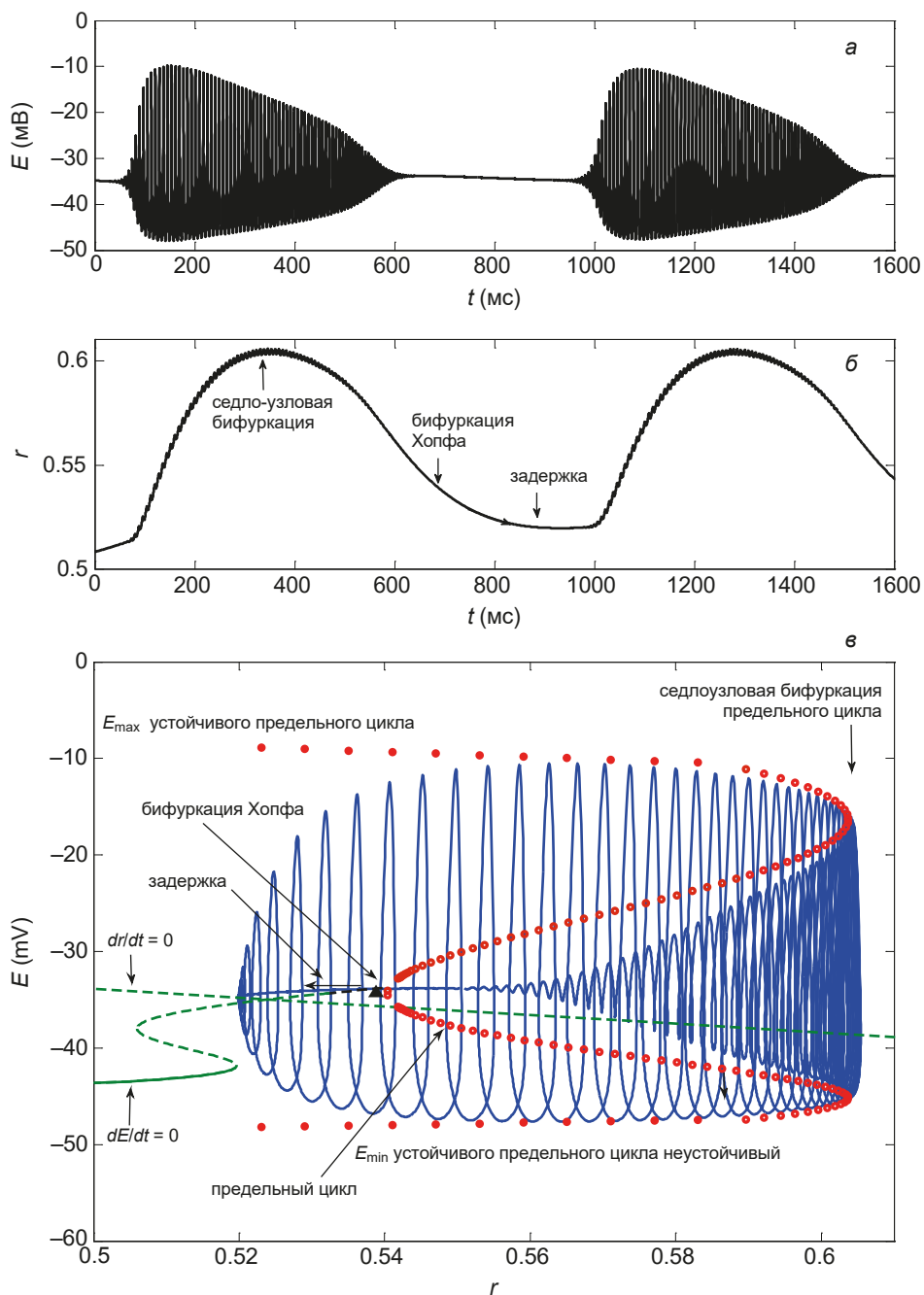


Рис. 7.24. Колебания быстрой (E) и медленной (r) переменных системы и бифуркационная диаграмма быстрой подсистемы на плоскости (r, E) при значениях $g_K = 0$ и $I = 21 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, $g_{NaS} = 6,3 \text{ мС}/\text{см}^2$

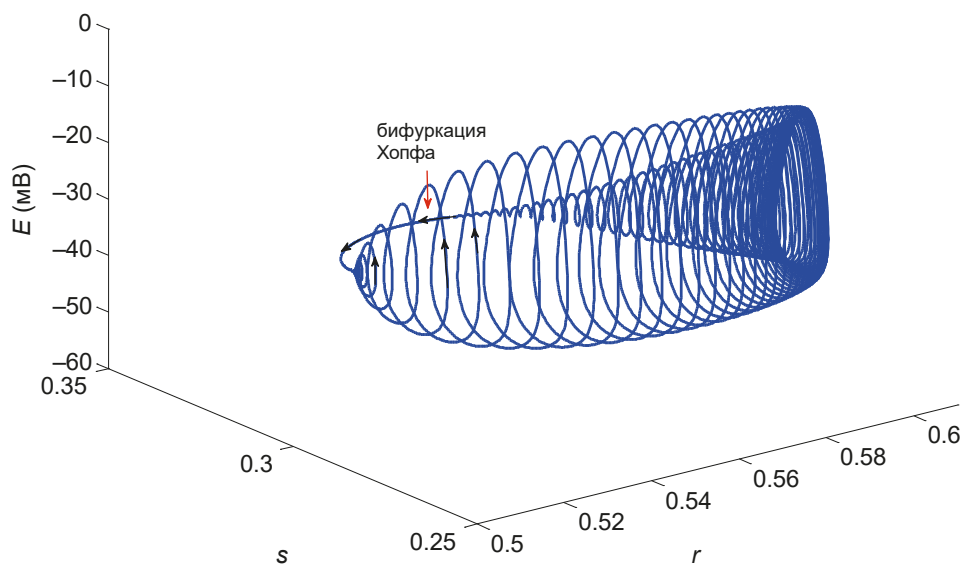


Рис. 7.25. Колебания быстрых (E и s) и медленной (r) переменных системы

7.13. Переход от ритмической активности к пачечной включает в себя решения типа «утки» (*torus canards*)

Покажем, что переход от пачечной активности типа «Хопф/складка» (*subHopf / fold cycle burster*) к быстрым ритмическим колебаниям при изменении параметра I включает в себя особые решения типа «утки», которые в иностранной литературе называются *torus canards* [322].

Решения типа *torus canards* представляют собой орбиты, проводящие длительное время вблизи притягивающих (устойчивых) и отталкивающих (неустойчивых) периодических орбит. Такие решения возникают во многих моделях нейронов, имеющих в структуре бифуркационной диаграммы быстрой подсистемы субкритическую бифуркацию Андронова — Хопфа для стационарного состояния и седлоузловую бифуркацию предельного цикла, и поэтому важны для понимания механизма перехода между ритмическими и пачечными разрядами [321]. Вторым обязательным моментом, указывающим на возможность наличия в системе решений типа *torus canards*, является потеря устойчивости периодической орбиты при изменении бифуркационного параметра в точке бифуркации тора, что приводит к появлению амплитудно-модулированных колебаний (пульсирующих волнообразных паттернов с попеременно возрастающей и убывающей амплитудой импульсов).

Решения типа «утки» обнаружены при переходах от режима периодических колебаний к пачечной активности в модели нейрональной активности клеток Пуркинью [321], в модели Хиндмарш — Розе (*subcritical elliptic burster*),

в модели Морриса — Лекара — Термана (*circle/fold — cycle bursting*), в модели Вилсона — Кована — Ижекевича (*fold/fold — cycle bursting*) [324]. Отличительными особенностями этих моделей являются разнообразные бифуркации, ведущие к появлению пачечных разрядов, а общим для рассмотренных моделей являются наличие быстрой и медленной динамики, а также седлоузловой бифуркации предельного цикла в структуре бифуркационной диаграммы быстрой подсистемы и бифуркации тора в структуре бифуркационной диаграммы полной системы. Многообразие моделей, в которых встречаются уточные решения, связанные с переходами от режима периодических колебаний к пачечной активности, позволили ряду исследователей [322, 323] предположить, что решения типа *torus canards* представляют собой обязательную особенность, характерную для рассматриваемых переходов.

В целом в рассматриваемой модели мембраны ноцицептивного нейрона при изменении величины внешнего стимула наблюдается следующая динамика переходов: гиперполяризованное состояние → периодические колебания → амплитудно-модулированные колебания → пачечный режим колебаний → деполяризованное состояние.

Бифуркация тора создает тор, окружающий седлоузловую бифуркацию предельных циклов быстрой подсистемы. Это приводит к слабой амплитудной модуляции периодических орбит. Дальнейшее увеличение стимулирующего тока увеличивает амплитудную модуляцию. При этом траектория полной системы попеременно находится вблизи отталкивающей (неустойчивой) и притягивающей (устойчивой) ветвей периодических орбит быстрой подсистемы.

Увеличение стимулирующего тока вызывает сначала появление траекторий типа «утки без головы» (*headless torus canards*), а затем траекторий типа «утки с головой» (*torus canards with heads*), и, наконец, переход к пачечной активности типа «Хопф/складка» (*subHopf/fold cycle burster*).

В случае траекторий *headless torus canards* колебания мембранного потенциала напоминают амплитудно-модулированные колебания (рис. 7.26, а), в то время как *torus canards with heads* напоминают пачечную активность (рис. 7.27, а). Амплитудно-модулированные колебания состоят из быстрых импульсов (голубые кривые) и медленно осциллирующей части (красная кривая). Поскольку семейства притягивающих и отталкивающих ветвей периодических орбит встречаются в седлоузловой бифуркации предельных циклов быстрой подсистемы, обозначенной на рис. 7.26, б, в как LPC, уточные решения *torus canards* возникают в окрестности именно этой бифуркации.

В случае *headless torus canards* траектория полной системы проводит некоторое время вблизи внешней (притягивающей) ветви периодических орбит быстрой системы около седлоузловой бифуркации предельных циклов, затем продолжает движение к внутренней (отталкивающей) ветви периодических орбит, в результате чего и создается траектория типа «утки без головы» (рис. 7.26, б, в).

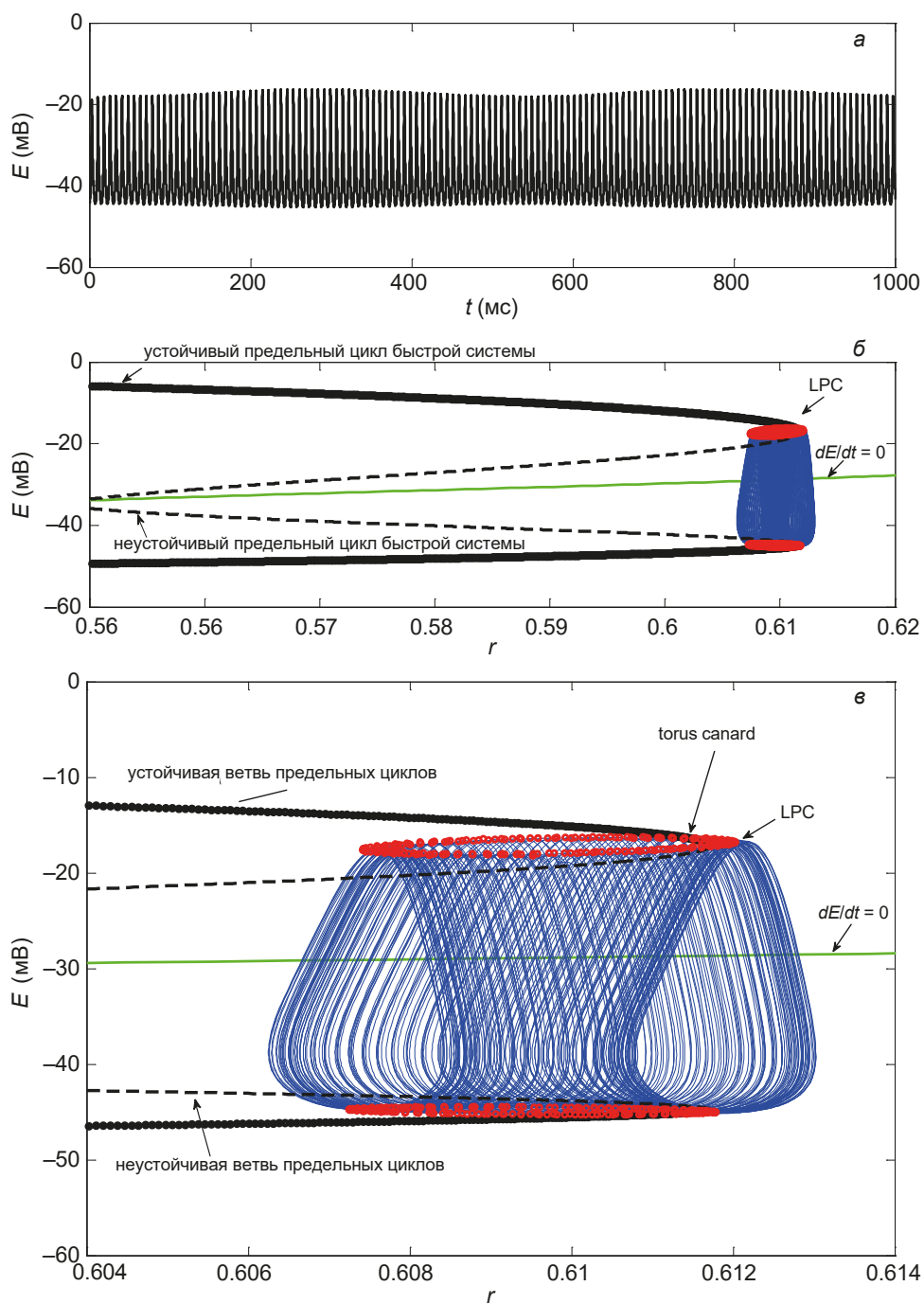


Рис. 7.26. Колебания типа тора и бифуркационная диаграмма быстрой подсистемы на плоскости (r, E) при значениях $g_K = 0$ и $I = 22.827 \mu\text{A}/\text{cm}^2$

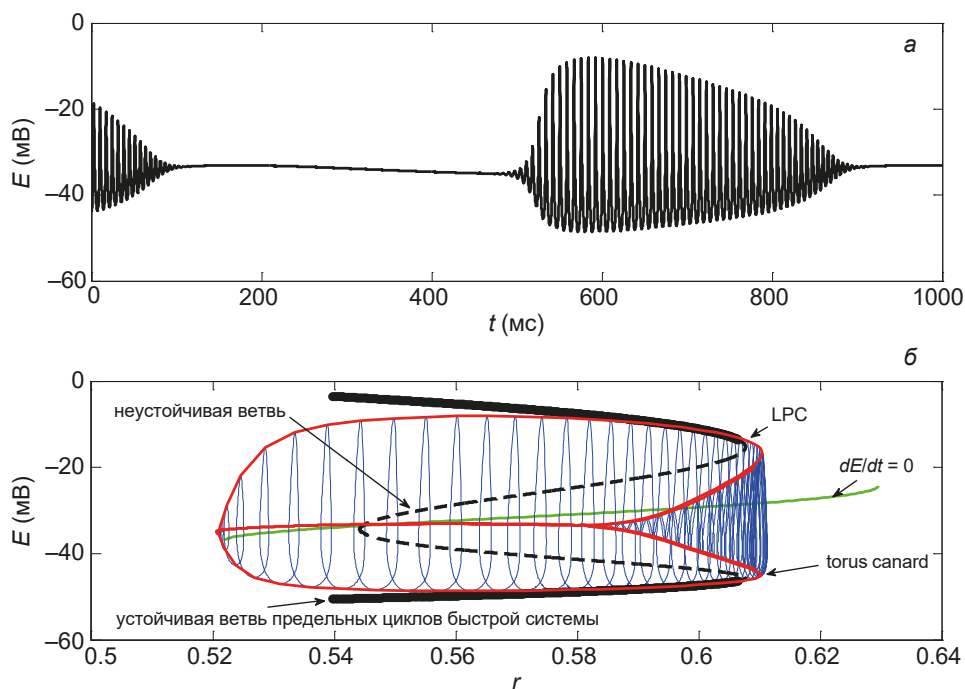


Рис. 7.27. Колебания типа эллиптического burster и бифуркационная диаграмма быстрой подсистемы на плоскости (r, E) при значении $g_K = 0$ и $I = 23.12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$

В случае *torus canards with heads* траектория полной системы оставляет отталкивающую ветвь периодических орбит и приближается к притягивающей ветви стационарных состояний, затем траектория оставляет ветвь устойчивых стационарных состояний и после некоторой задержки возвращается к ветви устойчивых периодических орбит через бифуркацию Хопфа (рис. 7.27, б). При этом время, в течение которого траектория точного решения находится вблизи ветви неустойчивых периодических орбит, значительно больше, чем в случае *headless torus canards* (рис. 7.27, б).

7.14. Определение связи между изменением параметров модели мембраны ноцицептивного нейрона и подавлением пачечной активности при возникновении антиноцицептивного ответа в условиях блокирования калиевого тока

На рис. 7.28 представлены двухпараметрические бифуркационные диаграммы на плоскости параметров (I, g_{NaS}) до и после модификации активационной структуры натриевых каналов $\text{Na}_V1.8$ в условиях блокирования калиевого тока.

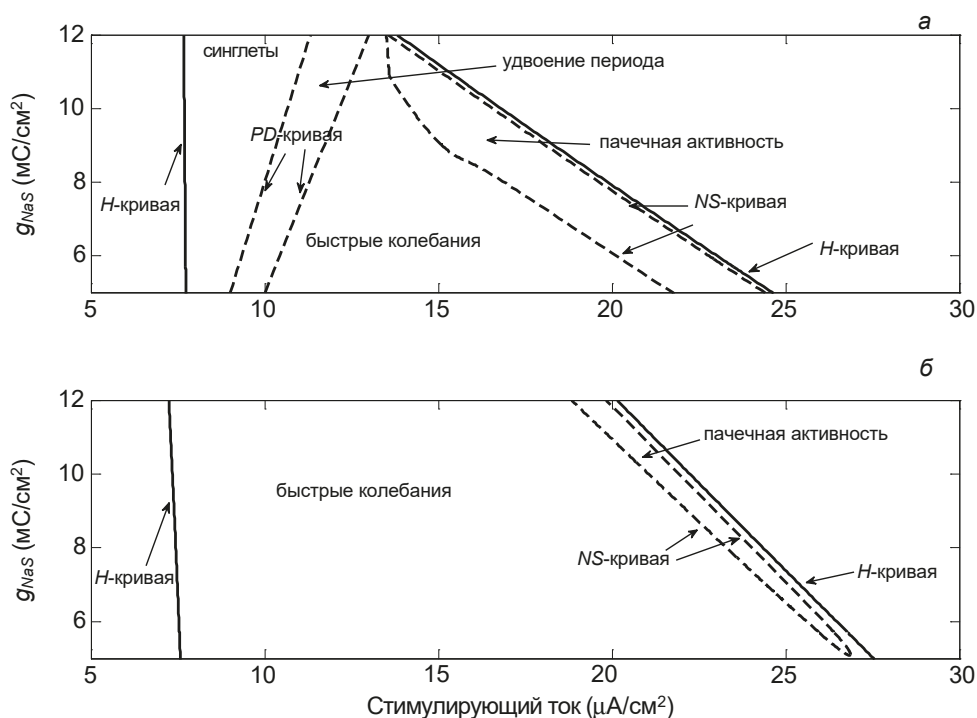


Рис. 7.28. Бифуркационные кривые на плоскости (I, g_{NaS}) до (а) и после (б) модификации натриевых каналов $Na_v1.8$ в условиях блокирования калиевого тока

Область ритмических колебаний ограничена кривыми бифуркаций Андронова — Хопфа (обозначенными на рис. 7.28 как «H-кривые»). До модификации эта область лежит в пределах значений проводимости медленных натриевых каналов g_{NaS} от 5 до 12 мС/см² и значений стимулирующего тока от 7,7 до 24,8 мкА/см² (рис. 7.28, а), а после модификации — в пределах от значений 7,5 до 27,5 мкА/см² (рис. 7.28, б). За пределами построенной области стационарное состояние системы устойчиво, что соответствует гиперполяризованному состоянию мембранного потенциала (слева от построенной границы) и деполяризованному состоянию (справа от границы).

Две области пачечной активности ограничены кривыми бифуркаций тора и кривыми бифуркаций удвоения периода (обозначенными на рис. 7.28 как «NS-кривые» и «PD-кривые» соответственно). Форма пачечных разрядов в двух областях различна. Пачечная активность в форме дуплетов, триплетов и мультиплетов с подпороговыми колебаниями в интервалах между пачками наблюдается при значениях параметров g_{NaS} и I , лежащих между двумя кривыми бифуркации удвоения периода. В диапазоне значений параметров между кривой бифуркации Андронова — Хопфа и бифуркацией удвоения периода ритмическая активность существует в виде синглетных колебаний, при ко-

торых один импульс большой амплитуды чередуется с двумя подпороговыми колебаниями малой амплитуды (см. рис. 7.19, а).

Бифуркация удвоения периода приводит к появлению пачечной активности в виде дуплетов, в которых происходит чередование двух импульсов большой амплитуды с одним подпороговым колебанием.

Пачечные разряды с большим числом импульсов в пачке и отсутствием подпороговых колебаний в интервалах между пачками наблюдаются в диапазоне значений параметров g_{NaS} и I , лежащих между кривыми бифуркации тора. Между кривыми бифуркации удвоения периода и бифуркации тора в системе существуют только быстрые колебания.

При увеличении натриевой проводимости медленных натриевых каналов область синглетных колебаний расширяется незначительно, еще менее существенно расширяется область, в которой существует пачечная активность в форме дуплетов, триплетов и мультиплетов с подпороговыми колебаниями в интервалах между пачками. Области быстрых колебаний и пачечных колебаний с большим числом импульсов в пачке при увеличении параметра g_{NaS} значительно сужаются, и при $g_{NaS} > 13$ мС/см² остаются только колебания, в которых присутствуют подпороговые осцилляции в интервалах между пачками.

После модификации активационной воротной структуры медленных натриевых каналов область пачечных колебаний с большим числом импульсов в пачке и отсутствием подпороговых колебаний в интервалах между пачками значительно уменьшается, так что при любом значении проводимости медленных натриевых каналов пачечные разряды наблюдаются в меньшем диапазоне значений стимула. Пачечные разряды с подпороговыми осцилляциями в интервалах между пачками, так же как и синглетные колебания, исчезают, а диапазон значений стимула, в котором существуют быстрые ритмические колебания, значительно увеличивается.

Таким образом, показано, что в условиях блокирования калиевого тока после модификации коеновой кислотой медленных натриевых каналов $Na_v1.8$ пачечная активность первого типа подавляется при всех значениях проводимости этих каналов. Пачечная активность второго типа сохраняется, но диапазон значений стимула, при которых она возможна, значительно уменьшается.

Заключение

Изучение характеристик нелинейной динамики нестационарных физиологических сигналов (электрическая активность мозга человека, произвольные колебания руки, возникающие при выполнении человеком определенных двигательных задач? и импульсная активность сенсорного нейрона) позволяет выявлять существенные закономерности в паттернах физиологических ритмов здорового человека и определять механизмы изменения динамической сложности паттернов при нарушениях функционального состояния мозга или при двигательных нарушениях, а также при возникновении антиноцицептивного ответа нейронов.

Сравнительный анализ изменений в вейвлетных спектрах и в степени мультифрактальности паттернов ЭЭГ больных парциальной симптоматической эпилепсией до, во время и после эпилептических разрядов, а также при открывании глаз и при гипервентиляции в периоды отсутствия эпилептических разрядов, доказал, что изменения в значениях мультифрактальных параметров и максимума глобальной энергии вейвлетного спектра ЭЭГ могут быть использованы для автоматического различения периодов до, во время и после эпилептического разряда. С помощью мультифрактального анализа установлено, что в основе механизма изменений динамической сложности паттернов ЭЭГ при возникновении эпилептических разрядов лежит увеличение вклада слабых флуктуаций последовательных значений ЭЭГ, приводящее к возрастанию степени их коррелированности и значительному повышению энергии вейвлетного спектра и степени мультифрактальности паттерна в преиктальный период.

Механизмы, лежащие в основе коррекции психогенной боли при тревожно-фобических состояниях, связаны с изменением динамики последовательных значений ЭЭГ и степенью их мультифрактальности. При успешной коррекции в процессе психорелаксации у лиц с тревожно-фобическими расстройствами происходит переход к значениям мультифрактальных параметров, характерным для здоровых людей.

При исследовании изменений, происходящих в реактивных паттернах ЭЭГ при воздействии функциональной нагрузки (ритмической фотостиму-

ляции), показано, что различные нарушения функционального состояния ЦНС, возникающие при сосудистой патологии головного мозга разной степени выраженности (начальные проявления в виде вегетососудистой дистонии, более выраженные проявления в результате гипертонической болезни и вертебрально-базилярной недостаточности), проявляют себя как особенности мозга отвечать определенным образом на заданный ритм. Характерное для здорового человека отсутствие реакции усвоения внешнего ритма или незначительность этой реакции связаны с отсутствием нарастания энергии вейвлетного спектра вблизи частоты фотостимуляции, что отражает преобладание внутренней синхронизации нейронных структур здорового мозга при навязывании внешнего ритма. На начальной стадии развития неустойчивости нейродинамических процессов у лиц с вегетососудистой дистонией количественные показатели реакции усвоения заданной частоты значительно меньше значений, вычисленных для двух других групп. При дальнейшем усилении неустойчивости нейродинамических процессов, ведущем за собой вовлечение большего количества нейронных ансамблей в патологический процесс, происходит дальнейшее разрушение внутренней синхронизации, что объясняет повышение количественных показателей реакции усвоения ритма у лиц с гипертонической болезнью и с вертебрально-базилярной недостаточностью.

В основе механизма уменьшения динамической сложности паттернов произвольных колебаний руки человека при увеличении степени двигательных нарушений лежит снижение вклада сильных флуктуаций, сопровождающееся возникновением долговременных корреляций последовательных значений тремора. Рассмотренные особенности в изменениях паттернов тремора дают возможность количественно оценить степень двигательных нарушений и могут быть использованы для облегчения дифференциальной диагностики дрожательной формы болезни Паркинсона и эссенциального тремора в сложных клинических случаях.

В результате исследования механизмов изменения динамической сложности паттернов импульсной активности ноцицептивных нейронов при возникновении антиноцицептивного ответа установлено, что в основе изменения этой сложности лежат перестройки во временной организации паттернов за счет бифуркаций стационарных состояний и предельных циклов, приводящих к появлению двух типов пачечной активности. В основе механизма коррекции повреждающего болевого воздействия лежит молекулярный механизм подавления этой активности, связанный с модификацией активационной воротной структуры медленных натриевых $N_{V1.8}$ каналов под действием коеновой кислоты, лекарственной субстанции неопиоидного анальгетика «Аноцептина». Методология анализа рассмотренного молекулярного механизма может быть использована при поиске новых фармакологических мишеней при дальнейших исследованиях, связанных с развитием инновационных фармакологических стратегий в коррекции патологических состояний.

Литература

1. *Nurujjaman M., Narayanan R., Sekar Iyengar A.N.* Comparative study of nonlinear properties of EEG signals of normal persons and epileptic patients // *Nonlinear Biomedical Physics*. 2009. Vol. 3. P. 6–12.
2. *Watters P.A., Martin F.* A method for estimating long-range power law correlations from the electroencephalogram // *Biol. Psychol.* 2004. Vol. 66. P. 79–89.
3. *Acharya U.R., Faust O., Kannathal N.* et al. Nonlinear analysis of EEG signals at various sleep stages // *Comp. Methods Programs Biomed.* 2005. Vol. 80. P. 37–45.
4. *Natarajan K., Acharya R., Alias F.* et al. Nonlinear analysis of EEG signals at different mental states // *BioMedical Engineering*. 2004. Vol. 3. P. 7–18.
5. *Natarajan K., Acharya R., Lim C.* et al. Characterization of EEG-A comparative study // *Comp. Methods and Programs in Biomedicine*. 2005. Vol. 80. P. 17–23.
6. *Indiradev K. P., Elias E., Sathidevi P.S.* Complexity analysis of electroencephalogram records of epileptic patients using Hurst exponent International // *J. Medical Engineering and Informatics*. 2009. Vol. 1. P. 368–380.
7. *Polychronaki G. E., Ktonas P. Y., Gatzonis S.* et al. Comparison of fractal dimension estimation algorithms for epileptic seizure onset detection // *J. Neural Engineering*. 2010. Vol. 7. P. 60–78.
8. *Popivanov D., Stomonyakov V., Minchev Z.* et al. Multifractality of decomposed EEG during imaginary and real visual-motor tracking // *Biological Cybernetics*. 2006. Vol. 94. P. 149–156.
9. *Cardo R., Corvalánz A., Figliolay A.* et al. Wavelet Leaders versus Multifractal Detrended Fluctuation Analysis in EEG time series // *Proc. XII Reunión de Trabajo en Procesamiento de la Información y Control*, 16 al 18 de octubre de 2007. 2007. P. 301–307.
10. *Bullmore E., Barnes A., Bassett D. S.* et al. Generic aspects of complexity in brain imaging data and other biological systems // *NeuroImage*. 2009. Vol. 47. P. 1125–1134.
11. *Wink A. M., Bullmore E., Barnes A.* et al. Monofractal and multifractal dynamics of low frequency endogenous brain oscillations in functional MRI // *Human Brain Mapping*. 2008. Vol. 29. P. 791–801.

12. Qianli M. A., Xinba N., Jun W. et al. A new measure to characterize multifractality of sleep electroencephalogram // Chinese Science Bulletin. 2006. Vol. 51. P. 3059–3064.
13. Song I. H., Lee D. S. Fluctuation Dynamics in Electroencephalogram Time Series // J. Mira, J. R. Alvarez (eds). Berlin: Springer, 2005. P. 281–304.
14. Mallat S. G. A wavelet tour of signal processing. San Diego: Academic Press, 1998. 668 p.
15. Gao J. B., Hu J., Tung W. Facilitating Joint Chaos and Fractal Analysis of Biosignals through Nonlinear Adaptive Filtering // PLoS ONE. 2011. Vol. 6. P. 24331–24343.
16. Crowe J. A., Gibson N. M., Woolfson M. S., Somekh M. G. Wavelet transform as a potential tool for ECG analysis and compression // J. Biomedical Scientific Instruments. 1994. Vol. 30. P. 63–68.
17. Morlet D., Couderc J. P., Touboul P., Rubel P. Wavelet analysis of high-resolution ECGs in post-infarction patients: role of the basic wavelet and of the analyzed lead // Int. J. Biomed Comput. 1995. Vol. 39. P. 311–325.
18. Астафьева Н. М. Вейвлет-анализ: основы теории и примеры применения // Успехи физических наук. 1996. Т. 166. С. 1145–1170.
19. Ivanov P. C., Rosenblum M. G., Peng C. K. et al. Scaling behaviour of heartbeat intervals obtained by wavelet-based time-series analysis // Nature. 1996. Vol. 38. P. 323–328.
20. Бойцов С. А., Гришаев С. Л., Солнцев В. Н., Кудрявцев Ю. С. Анализ сигнал-усредненной ЭКГ (по данным вейвлет-преобразования) у здоровых и больных ИБС // Вестник аритмологии. 2001. Т. 23. С. 32–36.
21. Addison P. S. Wavelet transforms and the ECG: a review // Physiol. Meas. 2005. Vol. 26. P. 155–199.
22. Куклин С. Г., Дзизинский А. А., Титов Ю. М., Темников А. А. Непрерывный вейвлет-анализ новый метод для изучения нестационарных колебаний сердечного ритма // Физиология человека. 2006. Т. 32. С. 132–138.
23. Дремин И. М., Иванов О. В., Нечитайло В. А. Вейвлеты и их использование // Успехи физических наук. 2001. Т. 171. С. 465–501.
24. Senhadji L., Wendling F. Epileptic transient detection: wavelets and time-frequency approaches // Neurophysiol Clin. 2002. Vol. 32. P. 175–192.
25. Короновский А. А., Храмов А. Е. Непрерывный вейвлет-анализ и его применения. М.: Физматлит, 2003. 176 с.
26. Bosnyakov D., Gabova A., Kuznetsova G. et al. Time-frequency analysis of spike-wave discharges using a modified wavelet transform // J. Neurosci. Methods. 2006. Vol. 1654. P. 80–88.
27. Bozhokin S. V., Suvorov N. B. Wavelet analysis of transient processes in EEG photic // Biomed. Electron. 2008. Vol. 3. P. 13–19.
28. Borodina U. V., Aliev R. R. Wavelet spectra of visual evoked potentials; time course of delta, theta, alpha and beta bands // Neurocomputing. 2013. Vol. 121. P. 551–555.
29. Алиев Р. Р. Современные математические методы анализа мозговой активности // Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии

и экологии: материалы международной конференции: сб. / под ред. Е. Л. Глориева. 2015. С. 367–371.

30. *Hulata E., Segev R., Shapira Y., Benveniste M., Ben-Jacob E.* Detection and sorting of neural spikes using wavelet packets // *Phys. Rev. Lett.* 2000. Vol. 85. P. 4637–4610.
31. *Anfinogentov V. G., Koronovskii A. A., Hramov A. E.* Wavelet analysis and its applications for examination of behaviour of nonlinear dynamical systems of different nature // *BRAS: Phys.* 2000. Vol. 64. P. 2383–2389.
32. *Hasty J., Collins J. J., Wiesenfeld K., Grigg P.* Wavelets of excitability in sensory neurons // *J. Neurophysiol.* 2001. V. 86. P. 2097–2101.
33. *Lee D.* Analysis of phase-locked oscillations in multi-channel single-unit spike activity with wavelet cross-spectrum // *J. Neurosci. Methods.* 2002. Vol. 115. P. 67–75.
34. *Kim K. H., Kim S. J.* A wavelet-based method for action potential detection from extracellular neural signal recording with low signal-to-noise ratio // *IEEE Trans Biomed Eng.* 2003. Vol. 50. P. 999–1011.
35. *Laubach M.* Wavelet-based processing of neuronal spike trains prior to discriminant analysis // *J. Neurosci. Methods.* 2004. Vol. 134. P. 159–168.
36. *Sosnovtseva O. V., Pavlov A. N., Brazhe N. A. et al.* Interference microscopy under double-wavelet analysis: a new approach to studying cell dynamics // *Phys. Rev. Lett.* 2005. Vol. 94. P. 2181031–2181035.
37. *Brazhe A. R., Maksimov G. V.* Self-organized critical gating of ion channels: On the origin of long-term memory in dwell time series // *Chaos.* 2006. Vol. 16. P. 33129–33135.
38. *Percival D. B., Walden A. T.* Wavelet methods for time series analysis. Cambridge: Cambridge University Press, 2000. 620 p.
39. *Добеши И.* Десять лекций по вейвлетам. Ижевск: НИЦ «Регулярная и стохастическая динамика», 2001. 115 с.
40. *Смоленцев Н. К.* Основы теории вейвлетов. Вейвлеты в Matlab. М.: ДМК «Пресс», 2005. 301 с.
41. *Блаттер К.* Вейвлет-анализ. Основы теории. М.: Техносфера, 2006. 280 с.
42. *Мусалимов В. М., Дик О. Е., Тюрин А. Е.* Параметры действия энергетического спектра вейвлет-преобразований // *Известия вузов. Приборостроение.* 2009. Т. 52. С. 10–15.
43. *Grossmann A., Morlet J.* Decomposition of Hardy functions into square integrable wavelets of constant shape // *S. I. A. M. J. of Math. Anal.* 1984. Vol. 15. P. 723–736.
44. *Chui C. K.* An Introduction to Wavelet. New York: Academic Press, 1992. 366 p.
45. *Pavlov N., Tupitsyn A. N., Legros A. et al.* Using wavelet analysis to detect the influence of low frequency magnetic fields on human physiological tremor // *Physiological measurement.* 2007. Vol. 28. P. 321–333.
46. *Mouraux G., Iannetti D.* Across-trial averaging of event-related EEG responses and beyond // *Magnetic resonance imaging.* 2008. Vol. 26. P. 1041–1054.

47. Allen J. B. Short Time Spectral Analysis, Synthesis and Modification by Discrete Fourier Transform // IEEE Transactions on Acoustics, Speech, and Signal Processing. 1977. Vol. 25. P. 235–238.
48. Maraun D., Kurths J. Cross wavelet analysis: significance testing and pitfalls // Nonlinear Processes in Geophysics. 2004. Vol. 11. P. 505–514.
49. Grinsted A., Moor J. C., Jevrejeva S. Application of the cross wavelet transform and wavelet coherence to geophysical timeseries // Nonlinear processes in geophysics. 2004. Vol. 11. P. 561–566.
50. Xu Y., Ma Q. D. Y., Schmitt D. T. et al. Effects of coarse-graining on the scaling behavior of long-range correlated and anti-correlated signals // Physica A. 2011. Vol. 390. P. 4057–4072.
51. Lowen S. B., Liebovitch L. S., White J. A. Fractal ion-channel behavior generates fractal firing patterns in neuronal models // Phys. Rev. E. 1999. Vol. 59. P. 5970–5980.
52. Varanda W. A., Liebovitch I. S., Figueroa J. N., Nogueira R. A. Hurst analysis applied to the study of single calcium-activated potassium channel kinetics // J. Theor. Biol. 2000. Vol. 206. P. 343–354.
53. Doyle D. A. Structural changes during ion channel gating // Trends Neurosci. 2004. Vol. 27. P. 298–302.
54. Казаченко В. Н., Кочетков К. В., Асташев М. Е., Гриневиц А. А. Фрактальные свойства воротного механизма потенциалозависимых K^+ -каналов в нейронах *Lymnaea stagnalis* // Биофизика. 2004. Vol. 49. P. 852–865.
55. Blesic S., Stratimirovic D., Milosevic S., Ljubisavljevic M. Detecting long-range correlations in time series of dorsal horn neuron discharges // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2005. Vol. 1048. P. 385–391.
56. Rasouli M., Lenz F. A., Verhagen L., Borrett D. S. Fractal characteristics of human Parkinsonian neuronal spike trains // Neuroscience. 2006. Vol. 139. P. 1153–1158.
57. Svozil K., Felix D., Ehrenberger K. Multiple-channel fractal information coding of mammalian nerve signals // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994. Vol. 199. P. 911–915.
58. Liebovitch L. S., Todorov A. T. Using fractals and nonlinear dynamics to determine the physical properties of ion channel proteins // Crit Rev Neurobiol. 1996. Vol. 10. P. 169–187.
59. Казаченко В. Н., Кочетков К. В. Макси- Ca^{2+} -активируемые K^+ -каналы: структура и воротный механизм // Биологические мембраны. 2003. Т. 20. С. 99–120.
60. Браже А. Р., Асташев М. Е., Максимов Г. В., Казаченко В., Рубин А. Б. Расчет локальных показателей Хёрста в последовательностях времен жизни Ca^{2+} -активируемых K^+ -каналов // Биофизика. 2004. Т. 49. С. 1075–1083.
61. Mandelbrot B. B. The Fractal Geometry of Nature. San Francisco: W. H. Freeman, 1983. 468 p.
62. Павлов А. Н., Анищенко В. С. Мультифрактальный анализ сложных сигналов // Успехи физических наук. 2007. Т. 177. С. 859.

63. Peng C. K., Havlin S., Stanley H. E., Goldberger A. L. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series // *Chaos*. 1995. Vol. 5. P. 82–87.
64. Muzy J. F., Bacry E., Arneodo A. Multifractal formalism for fractal signals: the structure-function approach versus the wavelet-transform modulus-maxima method // *Phys. Rev. E*. 1993. Vol. 47. P. 875–884.
65. Arneodo E., Bacry J. F., Muzy. The thermodynamics of fractals revisited with wavelets // *Physica A*. 1995. Vol. 213. P. 232–275.
66. Kantelhardt J. W., Zschiegner S. A., Koscielny-Bunde E. et. al. Multifractal detrended fluctuation analysis of nonstationary time series // *Physica A*. 2002. Vol. 316. P. 87–114.
67. Yamamoto M. Fluctuations observed in biological time series signals and their functional significance // *Front. Med. Biol. Eng.* 1991. Vol. 3. P. 135–137.
68. Whitcher B., Jensen M. J. Wavelet estimation of a local long-term memory parameter // *Exploration Geophysics*. 2000. Vol. 31. P. 94–103.
69. Gao J. B. Recurrence time statistics for chaotic systems and their applications // *Phys. Rev. Lett.* 1999. Vol. 83. P. 3178–3181.
70. Marwan N., Romano M. C., Thiel M. et. al. Recurrence plots for the analysis of complex systems // *Physics Reports*. 2007. Vol. 438. P. 237–329.
71. Ngamga E. J., Nandi A., Ramaswamy R. et. al. Distinguishing dynamics using recurrence-time statistics // *Phys. Rev. E*. 2007. Vol. 75. P. 36222–36345.
72. Takens F. Detecting strange attractors in turbulence // *Dynamical Systems and Turbulence, Lecture Notes in Mathematics* / D. Rand, L. S. Young (eds). Berlin: Springer, 1981. Vol. 898. P. 366–381.
73. Little M. A., McSharry P. E., Roberts S. J. et al. Exploiting nonlinear recurrence and fractal scaling properties for voice disorder detection // *BioMedical Engineering OnLine*. 2007. Vol. 6. DOI: 10.1186/1475–925X–6–23.
74. Romano M. C., Thiel M., Kurths J., Bloh W. Multivariate recurrence plots // *Physics Letters A*. 2004. Vol. 330. P. 214–223.
75. Lathrop D. P., Kostelich E. J. Characterization of an experimental strange attractor by periodic orbits // *Phys. Rev. A*. 1989. Vol. 40. P. 4028–4031.
76. Dhamala M., Lai Y.-C., Kostelich E. J. Detecting unstable periodic orbits from transient chaotic time series // *Phys. Rev. E*. 2000. Vol. 61. P. 6485–6489.
77. Bradley E., Mantilla R. Recurrence plots and unstable periodic orbits // *Chaos*. 2002. Vol. 12. P. 596–600.
78. Theiler J., Eubank S., Longtin A. et al. Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data // *Physica D*. 1992. Vol. 58. P. 77–94.
79. Bevington P. R., Robinson D. K. Data reduction and error analysis for the physical science. New York: McGrawHill Higher Education, 2003. 338 p.

80. Kennel M. B., Brown R., Abarbanel H. D. Determining embedding dimension for phase-space reconstruction using a geometrical construction // *Phys. Rev. A*. 1992. Vol. 45. P. 3403–3411.
81. Kuznetsov Y. A. *Elements of Applied Bifurcation Theory*. Berlin: Springer, 1998. 632 p.
82. Fukai H., Doi S., Nomura T., Sato S. Hopf bifurcations in multiple parameter space of the Hodgkin — Huxley equations. Global organization of bistable periodic solutions // *Biol. Cybern.* 2000. Vol. 82. P. 215–222.
83. Chizhov A. V., Rodrigues S., Terry J. R. A comparative analysis of a firing-rate model and a conductance-based neural population model // *Physics Letters A*. 2007. Vol. 369. P. 31–36.
84. Smirnova E. Y., Zefirov A. V., Amakhin D. V., Chizhov A. V. Effect of Persistent Sodium Current on Neuronal Activity // Kryzhanovsky B., Dunin-Barkowski W., Redko V. (eds). *Advances in Neural Computation, Machine Learning and Cognitive Research: Selected Papers from the XIX International Conference on Neuroinformatics, October 2–6, 2017, Moscow*. Berlin: Springer, 2018. Vol. 736. P. 193–199.
85. Seydel R. *Practical Bifurcation and Stability Analysis*. Berlin: Springer, 2010. 477 p.
86. Анищенко В. С., Вадивасова Т. Е. Лекции по нелинейной динамике. М.; Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2011. 516 с.
87. Le van Quyen M., Martinerie J., Navarro V. et al. Characterizing neurodynamic changes before seizures // *J. Clin. Neurophysiol.* 2001. Vol. 18. P. 191–208.
88. Litt B., Echauz J. Prediction of epileptic seizures // *Lancet Neurol.* 2002. Vol. 1. P. 22–30.
89. Litt B., Lehnertz K. Seizure prediction and the preseizure period // *Curr. Opin. Neurol.* 2002. Vol. 15. P. 173–177.
90. Lehnertz K., Andrzejak R. G., Arnhold J. et al. Nonlinear EEG analysis in epilepsy // *J. Clin. Neurophysiol.* 2001. Vol. 18. P. 209–222.
91. Lehnertz K., Mormann F., Kreuz T. et al. Seizure prediction by nonlinear analysis // *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* 2003. Vol. 22. P. 57–63.
92. Iasemidis L. D. Epileptic seizure prediction and control // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2003. Vol. 50. P. 549–558.
93. Latka M., Was Z., Kozik A., West J. Wavelet analysis of epileptic spikes // *Phys. Rev. E*. 2003. Vol. 67. P. 52902–52906.
94. Rosso O. A., Blanco S., Rabinowicz A. Wavelet analysis of generalized tonic-clonic epileptic seizures // *Signal Processing*. 2003. Vol. 83. P. 1275–1289.
95. Le van Quyen M., Soss J., Navarro V. et al. Preictal state identification by synchronization changes in long-term intracranial EEG recordings // *Clin. Neurophysiol.* 2005. Vol. 116. P. 559–568.
96. Sitnikova E., Hramov A. E., Koronovskii A. A., Luijcklaar E. L. Sleep spindles and spike-wave discharges in EEG: their generic features, similarities and distinctions disclosed with Fourier transform and continuous wavelet analysis // *J. Neurosci. Methods*. 2009. Vol. 180. P. 304–316.

97. *Le van Quyen M., Martinerie J., Navarro V. et al.* Anticipation of epileptic seizures from standard EEG recordings // *Lancet*. 2001. Vol. 357. P. 183–188.
98. *Le van Quyen M., Navarro V., Martinerie J. et al.* Toward a neurodynamical understanding of ictogenesis // *Epilepsia*. 2003. Vol. 44. P. 30–43.
99. *Lehnertz K., Elger C. E.* Can epileptic seizures be predicted? Evidence from nonlinear time series analysis of brain electrical activity // *Phys. Rev. Lett.* 1998. Vol. 80. P. 5019–5022.
100. *Van Drongelen W., Nayak S., Frim D. M. et al.* Seizure anticipation in pediatric epilepsy: use of Kolmogorov entropy // *Pediatr. Neurol.* 2003. Vol. 29. P. 207–213.
101. *Mormann F., Kreuz Th., Rieke Ch., Andrzejak R. G., Kraskov A., David P., Elger Ch. E., Lehnertz K.* On the predictability of epileptic seizures // *Clin. Neurophysiol.* 2005. Vol. 116. P. 569–97.
102. *Andrzejak R. G., Mormann F., Kreuz Th., Rieke Ch., Kraskov A., Elger Ch. E., Lehnertz K.* Testing the null hypothesis of the non-existence of a pre-seizure state // *Phys. Rev. E*. 2003. Vol. 67. P. 10901–10905.
103. *Kreuz T., Andrzejak R. G., Mormann F., Kraskov A., Stogbauer H., Elger C. E., Lehnertz K., Grassber P.* Measure profile surrogates: a method to validate the performance of epileptic seizure prediction algorithm // *Phys. Rev. E*. 2004. Vol. 69. P. 61915–61924.
104. *Dick O. E., Mochovikova I. A.* Multifractal and wavelet analysis of epileptic seizures // *Chaos Theory: Modeling, Simulation and Applications, Selected Papers from the 3rd Chaotic Modeling and Simulation International Conference*, C. H. Skiadas, I. Dimotikalis, C. Skiadas (eds). World Scientific Publishing, 2011. P. 159–166.
105. *Dick O. E., Svyatogor I. A.* Potentialities of the wavelet and multifractal techniques to evaluate changes in the functional state of the human brain // *Neurocomputing*. 2012. Vol. 82. P. 207–215.
106. *Devinsky O.* Clinical and electrographic features of simple partial seizures // *Neurology*. 1988. Vol. 38. P. 1347–1352.
107. *Ситникова Е. Ю., Короновский А. А., Храмов А. Е.* Анализ эпилептической активности мозга при абсанс-эпилепсии: прикладные аспекты нелинейной динамики // *Изв. вузов ПНД*. 2011. Т. 19. С. 173–182.
108. *Hramov A. E., Koronovsky A. A., Makarov V. A., Pavlov A. N., Sitnikova E.* Wavelets in neuroscience. Springer Series in Synergetics. Berlin: Springer, 2015. 314 p.
109. *Карвасарский В. Д.* Психотерапия / ред. Б. Д. Карвасарский // *Учебник для студентов медицинских вузов и врачей общей практики*. СПб.: Питер, 2002. 672 с.
110. *Святотор И. А.* Классификация ЭЭГ паттернов и их нейрофизиологическая интерпретация при дезадаптационных расстройствах // *Биологическая обратная связь*. 2000. Т. 3. С. 10–19.
111. *Bass C., Pevele R., House A.* Somatoform disorders: severe psychiatric illnesses neglected by psychiatrists // *British J. of Psychiatry*. 2001. Vol. 179. P. 11–14.
112. *Ishinova V. A., Svyatogor I. A., Reznikova T. N.* Features of color reflection in psychogenic pain in patients with somatoform disorders during psychotherapeutic treatment // *Spanish J. of Psychology*. 2009. Vol. 12. P. 715–724.

113. Серов Н. В. Световая терапия. Смысл и значение цвета. Информация — цвет — интеллект. СПб.: Речь, 2002. 160 с.
114. Ишинова В. А., Святогор И. А. Цветовое отражение боли у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами // Вестник СПбГМА им. И. И. Мечникова, 2009. Т. 31. С. 198–199.
115. Dick O. E. Multifractal analysis of the psychorelaxation efficiency for the healthy and pathological human brain // Proc. 4th Chaotic Modeling and Simulation International Conference, 31 May — 3 June 2011. Agios Nikolas, Crete Greece. 2011. P. 81–88.
116. Дик О. Е., Святогор И. А., Ишинова В. А., Ноздрачев А. Д. Фрактальные характеристики функционального состояния мозга у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами // Физиология человека. 2012. Vol. 38. P. 30–36.
117. Schultz J. The Autogenic Training. Stuttgart: Georg. Thieme. 1973. 231 p.
118. Луговая А. М. Способ коррекции психоэмоционального состояния по методу А. М. Луговой // Патент РФ № 2313282. 2007. 22 с.
119. Дубикайтис Ю. А., Дубикайтис В. В. Очерки клинической электроэнцефалографии. СПб.: Терция, 2004. 150 с.
120. Duffy F., Hughes J. Miranda F., Bemard P., Cook P. Status of Quantitative EEG in Clinical Practic // Clinical electroencephalog. 1994. Vol. 25. P. 6–22.
121. Жирмунская Е. А. В поисках объяснения феноменов ЭЭГ. М.: Медицина, 1996. 118 с.
122. Кропотов Ю. Д., Пронина М. В., Поляков Ю. И., Пономарев В. А. Функциональные биомаркеры в диагностике психических заболеваний: когнитивные вызванные потенциалы // Физиология человека. 2013. Т. 39. С. 14–25.
123. Гусельников В. И., Изнак А. Ф. Ритмическая активность в сенсорных системах. М.: Изд-во МГУ, 1983. 214 с.
124. Гнездицкий В. В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая энцефалография (картирование и локализация источников электрической активности мозга). Таганрог: Изд-во ТРТУ, 2000. 636 с.
125. Федотчев А. И., Бондарь А. Т., Акоев И. Г. Резонансные ЭЭГ — реакции при ритмических световых воздействиях разной интенсивности и частоты // Высшая нервная деятельность. 2001. Т. 51. С. 17–23.
126. Федотчев А. И., Бондарь А. Т., Матрусов С. Г., Семенов В. С., Соин А. Г. Использование сигналов обратной связи от эндогенных ритмов пациента для нелекарственной коррекции функциональных расстройств // Успехи физиологических наук. 2006. Т. 37. С. 82–93.
127. Chatrian G. E., Bergamini L., Dondey M., Klass D. W. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers // Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. 1974. Vol. 37. P. 538–548.
128. Tyler C. W., Apkarian P., Nakayama K. Multiple spatial-frequency tuning of electrical responses from human visual cortex // Experimental Brain Research. 1978. Vol. 33. P. 535–550.

129. Поворинский А. Г., Заболотных В. А. Пособие по клинической энцефалографии. Л.: Наука, 1987. 64 с.
130. Fedotchev A. I., Bondar A. T., Akoev I. G. Dynamic characteristics of the human resonance EEG responses to rhythmic photostimulation // *Human Physiology*. 2000. Vol. 26. P. 64–72.
131. Святогор И. А., Гусева Н. Л. ЭЭГ-реакция усвоения ритма в норме и при нарушении функционального состояния центральной нервной системы // *Вестник клинической нейрофизиологии*. 2014. Т. 1. С. 13–19.
132. Jin Y., Castellanos A., Solis E. R., Potkin S. G. EEG resonant responses in schizophrenia: a photic driving study with improved harmonic resolution // *Schizophrenia Research*. 2000. Vol. 44. P. 213–220.
133. Siniatchkin M., Groppa S., Jerosch B. et al. Spreading photoparoxysmal EEG response is associated with an abnormal cortical excitability pattern // *Brain*. 2007. Vol. 130. P. 78–87.
134. Coull M., Pedley T. A. Intermittent photic stimulation. Clinical usefulness of non-convulsive responses // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1978. Vol. 44. P. 353–363.
135. Beydoun S. H., Schechter W., Nasreddine I. Responses to photic stimulation in patients with occipital spikes // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1998. Vol. 107. P. 13–17.
136. Aydin-Abidin S., Moliadze V., Eysel U. T. et al. Effects of repetitive TMS on visually evoked potentials and EEG in the anaesthetized cat, dependence on stimulus frequency and train duration // *J. Physiology*. 2006. Vol. 574. P. 443–455.
137. Fitzgerald P. B., Fountain S., Hoy K. et al. A comparative study of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor cortical excitability // *J. Neurosci. Methods*. 2007. Vol. 165. P. 265–269.
138. Данилова Н. Н. Психологическая диагностика функциональных состояний. М.: Изд-во МГУ, 1992. 192 с.
139. Федотчев А. И., Бондарь А. Т., Ларионова А. В., Пивоварова О. В. Информационно-вычислительные технологии в познании механизмов деятельности мозга: как нервная система реагирует на поличастотную стимуляцию // *Биомедицинская химия*. 2004. Т. 50. С. 188.
140. Dick O. E. Wavelet analysis of the human brain lability to reproduce the external rhythm // *J. Chaotic Modeling and Simulation*. 2013. Vol. 3. P. 387–394.
141. Dick O. E., Svyatogor I. A. Wavelet and multifractal estimation of the intermittent photic stimulation response in the electroencephalogram of patients with dyscirculatory encephalopathy // *Neurocomputing*. 2015. Vol. 165. P. 361–374.
142. Святогор И. А., Дик О. Е., Ноздрачев А. Д., Гусева Н. Л. Анализ изменений ЭЭГ-паттернов в ответ на ритмическую фотостимуляцию при различных нарушениях функционального состояния ЦНС // *Физиология человека*. 2015. Т. 41. С. 41–49.

143. Дик О.Е. Вейвлет- и мультифрактальный анализ реакции мозга человека на ритмическую фотостимуляцию при сосудистой патологии // XVIII Всероссийская научно-техническая конференция с международным участием «Нейроинформатика-2016» (25–29 апреля 2016 г., НИЯУ МИФИ): сб. научных трудов. В 3 ч. Ч. 3. М.: НИЯУ МИФИ, 2016. С. 12–20.
144. Божокин С.В. Вейвлет-анализ динамики усвоения и забывания ритмов фотостимуляции для нестационарной электроэнцефалограммы // Техническая физика. 2010. Т. 80. С. 16–25.
145. Русинов В.С., Гриндель О.М., Болдырева Г.Н., Вакар Е.М. Биопотенциалы мозга человека. Математический анализ. М.: Медицина, 1987. 25 с.
146. Гриндель О.М., Сазонова О.Б. Введение в клиническую ЭЭГ // Нейрофизиологические исследования в клинике. М.: АНТИДОР, 2001. С. 13–16.
147. Святогор И.А., Моховикова И.А., Бекишев С.С., Ноздрачев А.Д. Оценка нейрофизиологических механизмов дезадаптационных расстройств по паттернам ЭЭГ // Высшая нервная деятельность. 2005. Т. 55. С. 164–174.
148. Kooi K. A., Tucker R. P., Marshall R. E. Fundamentals of Electroencephalography. Hagerstown: Harper and Row, 1978. 249 p.
149. Boutros N., Galderisi S., Pogarell O. et al. Standard Electroencephalography in Clinical Psychiatry: A Practical Handbook. Chichester: John Wiley & Sons, 2011. 190 p.
150. Заболотных В.А., Команцев В.Н., Поворинский А.Г. Основы классической клинической электроэнцефалографии. СПб.: Ясный свет, 2004. 80 с.
151. Святогор И.А., Моховикова И.А., Никитина С.Б. Особенности взаимодействия нейрофизиологических факторов в процессе биоуправления потенциалами мозга у больных с психосоматическими расстройствами // Экология человека. 1994. Т. 1. С. 37–43.
152. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. М.: Медицина, 1997. 351 с.
153. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study // Circulation. 2004. Vol. 110. P. 1042–1046.
154. Benjamin E. J., Wolf P. A., D'Agostino R. B., Silbershatz H., Kannel W. B., Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study // Circulation. 1998. Vol. 98. P. 946–952.
155. Wattigney W. A., Mensah G. A., Croft J. B. Increased atrial fibrillation mortality: United States, 1980–1998 // Am. J. Epidemiol. 2002. Vol. 155. P. 819–826.
156. Narumiya T., Sakamaki T., Sato Y. et al. Relationship between left atrial appendage function and left atrial thrombus in patients with nonvalvular chronic atrial fibrillation and atrial flutter // Circulation Journal. 2003. Vol. 67. P. 68–72.
157. Heeringa J., van der Kuip Deirdre A. M., Hofman A. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study // Eur. Heart J. 2006. Vol. 27. P. 949–953.

158. *Kilander L., Andrén B., Nyman H. et al.* Atrial fibrillation is an independent determinant of low cognitive function: a cross-sectional study in elderly men // *Stroke*. 1998. Vol. 29. P. 1816–1820.
159. *Mead G. E., Keir S.* Association between cognitive impairment and atrial fibrillation: a systematic review // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2005. Vol. 10. P. 35–43.
160. *Mielke M. M., Rosenberg P. B., Tschanz J. et al.* Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease // *Neurology*. 2007. Vol. 69. P. 1850–1858.
161. *Park H., Hildreth A., Thomson R. et al.* Non-valvular atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study // *Age Ageing*. 2007. Vol. 36. P. 157–163.
162. *Santangeli P., Di Biase L., Bai Rong et al.* Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis // *Heart Rhythm*. 2012. Vol. 9. P. 1761–1768.
163. *Knecht S., Oelschläger C., Duning T. et al.* Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy // *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29. P. 2125–2132.
164. *Udompanich S., Lip G. Y. H., Apostolakis S. et al.* Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive impairment: a semi-systematic review // *QJM*. 2013. Vol. 106. P. 795–802.
165. *Drake J. M. E., Shy K. E., Liss L.* Quantitation of photic driving in dementia with normal EEG // *Clinical Electroencephalography*. 1989. Vol. 20. P. 153–155.
166. *Kwok C. S., Loke Y. K., Hale R. et al.* Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis // *Neurology*. 2011. Vol. 76. P. 914–922.
167. *Ишинова В. А., Сердюков С. В., Гусева Н. Л., Святогор И. А.* Использование психофизиологической саморегуляции в комплексе реабилитационных мероприятий для больных ишемической болезнью сердца и соматоформными расстройствами // *Медико-социальная экспертиза и реабилитации*. 2013. Т. 3. С. 14–18.
168. *Аланичев А. Е., Гришаев С. Л., Черкашин Д. В., Святогор И. А. и др.* Исследование функционального состояния центральной нервной системы по паттернам электроэнцефалограммы у больных с фибрилляцией предсердий // *Вестник военно-медицинской академии*. 2015. Т. 51. С. 62–66.
169. *Святогор И. А., Гусева Н. Л., Софронов Г. А., Аланичев А. Е. и др.* Оценка функционального состояния центральной нервной системы у пациентов с фибрилляцией предсердий по фоновым и реактивным паттернам ЭЭГ // *Медицинский академический журнал*. 2015. Т. 15. С. 39–45.
170. *Жирмунская Е. А.* Клиническая электроэнцефалография. М.: МЭЙБИ, 1991. 77 с.
171. *Rangaprakash D., Pradhan N.* Study of phase synchronization in multichannel seizure EEG using nonlinear recurrence measure // *Bioledical Signal Processing and Control*. 2014. Vol. 11. P. 114–112.
172. *Marwan N., Wessel N., Meyerfeldt U. et al.* Recurrence plot based measures of complexity and ist application to heart rate variability data // *Physical Review E*. 2002. Vol. 66. P. 26702–26710.
173. *McAuley J. H., Marsden C. D.* Physiological and pathological tremors and rhythmic central motor control // *Brain*. 2000. Vol. 123. P. 1545–1567.

174. *Marsden C. D.* Origins of normal and pathological tremor // *Movement disorders: tremor*. London: MacMillan Press, 1984. P. 37–84.
175. *Vallbo A. B., Wessberg J.* Organization of motor output in slow finger movements in man // *J. Physiol.* 1993. Vol. 469. P. 673–691.
176. *Farmer S. F., Swash M., Ingram D. A., Stephens J. A.* Changes in motor unit synchronization following central nervous lesions in man // *J. Physiol.* 1993. Vol. 463. P. 83–105.
177. *Elble R.* Physiologic and essential tremor // *Neurology*. 1986. Vol. 36. P. 225–231.
178. *Grillner S.* The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks // *Nature Rev. Neurosci.* 2003. Vol. 4. P. 573–586.
179. *McAuley J. H., Rothwell J. C., Marsden C. D.* Frequency peaks of tremor, muscle vibration and electromyographic activity at 10 Hz, 20 Hz and 40 Hz during human finger muscle contraction may reflect rhythmicities of central neural firing // *Exp. Brain Res.* 1997. Vol. 114. P. 525–521.
180. *Van Galen G. P., Van Doorn R. R., Schomaker L. R.* Effects of motor programming on the power spectral density function of finger and wrist movements // *J. Exper. Psychol.* 1990. Vol. 16. P. 755–765.
181. *Orizio C., Perini R., Diemont B.* et al. Spectral analysis of muscular sound during isometric contraction of biceps brachii // *J. Appl. Physiol.* 1990. Vol. 68. P. 508–512.
182. *Nini A., Feingold A., Slovín H., Bergman H.* Neurons in the globus pallidus do not show correlated activity in the normal monkey, but phase_locked oscillations appear in the MPTP model of parkinsonism // *J. Neurophys.* 1995. Vol. 74. P. 1800–1813.
183. *Brown P., Corcos D. M., Rothwell J. C.* Does parkinsonian action tremor contribute to muscle weakness in Parkinson's disease? // *Brain*. 1997. Vol. 120. P. 401–408.
184. *McAuley J. H., Rothwell J. C., Corcos D. M., Quinn N. P.* Levodopa reversible loss of Piper rhythm in Parkinson's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2001. Vol. 70. P. 471–483.
185. *Романов С. П., Алексанян З. А., Манойлов В. В.* Характеристики тремора в норме и при диагностике и терапии паркинсонизма // *Рос. физиол. журн.* 2002. Т. 88. С. 1356–1360.
186. *Elble R. J.* Essential tremor frequency decreases with time // *Neurolog.* 2000. Vol. 55. P. 1547–1551.
187. *Raethjen J., Pawlas F., Lindemann M.* et al. Determinants of physiologic tremor in a large normal population // *J. Clin. Neurophysiol.* 2000. Vol. 111. P. 1825–1837.
188. *Шток В. Н., Левин О. С., Федорова Н. В.* Диагностика и лечение экстрапирамидных расстройств. М.: МИА, 2002. 608 с.
189. *Голубев В. Л., Магомедова Р. К.* Спектральный анализ variability частотно-амплитудных характеристик дрожания при эссенциальном треморе и дрожательной форме болезни Паркинсона // *Неврология и психиатрия*. 2006. Т. 1. С. 43–48.

190. *Gresty M., Buckwell D.* Spectral analysis of tremor: understanding the results // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1990. Vol. 53. P. 976–981.
191. *Hellwig B., Mund P., Schelter B.* et al. A longitudinal study of tremor frequencies in Parkinson's disease and essential tremor // *Clin. Neurophysiol.* 2009. Vol. 120. P. 431–435.
192. *Elble R. J.* Characteristics of physiologic tremor in young and elderly adults // *J. Clin. Neurophysiol.* 2003. Vol. 114. P. 624–635.
193. *Growdon W., Ghika J., Henderson J.* Effects of proximal and distal muscles' groups' contraction and mental stress on the amplitude and frequency of physiological finger tremor // *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 2000. Vol. 40. P. 295–303.
194. *Дик О. Е., Романов С. П., Ноздрачев А. Д.* Энергетические и фрактальные характеристики тремора в диагностике моторной дисфункции человека // *Физиология человека.* 2010. Т. 36. С. 203–210.
195. *Дик О. Е., Ноздрачев А. Д.* Нелинейная динамика произвольных колебаний руки человека при двигательной патологии // *Физиология человека.* 2015. Т. 41. С. 53–59.
196. *Дик О. Е., Глазов А. Л.* Мультифрактальный анализ тремора руки человека при двигательной патологии // XVII Всероссийская научно-техническая конференция Нейроинформатика-2015, Москва, 19–23 января 2015, НИЯУ МИФИ: сб. научных трудов: в 3 ч. Ч. 3. М.: НИЯУ МИФИ, 2015. С. 200–210.
197. *Dick O. E.* Comparison of nonlinear dynamics of parkinsonian and essential tremor // *J. Chaotic Modeling and Simulation.* 2015. Vol. 4. P. 243–252.
198. *Дик О. Е., Ноздрачев А. Д.* Особенности паркинсонического и эссенциального тремора руки человека // *Физиология человека.* 2016. Т. 42. С. 271–278.
199. *Dick O. E.* From healthy to pathology through a fall in dynamical complexity of involuntary oscillations of the human // *Neurocomputing.* 2017. Vol. 243. P. 142–154.
200. *Мусалимов В. М., Дик О. Е., Тюрин А. Е.* Параметры действия энергетического спектра вейвлет-преобразований // *Известия вузов. Приборостроение.* 2009. Т. 52. С. 10–15.
201. *Prochazka A., Trend P. S.* Instability in human forearm movements studied with feedback-controlled muscle vibration // *J. Physiol.* 1998. Vol. 402. P. 421–442.
202. *Bedrov Y. A., Dick O. E., Romanov S. P.* Role of signal-dependent noise during maintenance of isometric force // *Biosystems.* 2007. Vol. 89. P. 50–57.
203. *Dick O. E.* Multifractal and energy parameters can underlie an express diagnostics of the human motor dysfunction // *J. Chaotic Modeling and Simulation.* 2014. Vol. 4. P. 323–334.
204. *Anninos P. A., Adamopoul A. V., Koti A.* et al. Nonlinear analysis of brain activity in magnetic influenced Parkinson patients // *Brain Topogr.* 2000. Vol. 1. P. 135–144.
205. *Muller V., Lutzenberger W., Preissl H.* et al. Complexity of visual stimuli and non-linear EEG dynamics in humans // *Cognitive Brain Res.* 2003. Vol. 16. P. 104–110.

206. *Harrison M. A. F., Osorio I., Frei M. G. et al.* Correlation dimension and integral do not predict epileptic seizures // *Chaos*. 2005. Vol. 15. P.033106–1–033106–15.
207. *Brittain J. S., Cagnan H., Mehta A. R. et al.* Distinguishing the central drive to tremor in Parkinson's disease and essential tremor // *J. Neurosci*. 2015. Vol. 35. P.795–806.
208. *Brazhe A. R., Maksimov G. V.* Self-organized critical gating of ion channels: On the origin of long-term memory in dwell time series // *Chaos*. 2006. Vol. 16. P.33129–33135.
209. *Сидоренко А. В., Войтикова М. В.* Неустойчивые периодические орбиты в кардиограмме человека // *Биомедицинские технологии и радиоэлектроника*. 2002. Т. 5. С. 13–19.
210. *Quyen M. L. V., Martinerie J., Adam C., Varela F. J.* Unstable periodic orbits in human epileptic activity // *Phys. Rev. E*. 1997. Vol. 56. P.3401–3411.
211. *Stam C. J.* Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of an emerging field // *Clinical Neurophysiology*. 2005. V. 116. P.2266–2301.
212. *Boucher T. J., McMahon S. B.* Neurotrophic factors and neuropathic pain // *Curr. Opin. Pharmacol*. 2001. Vol. 1. P.66–72.
213. *Wall P. D., Devor M.* Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve injured rats // *Pain*. 1983. Vol. 17. P.321–339.
214. *Devor M., Seltzer Z.* Pathophysiology of damaged nerves in relation to chronic pain / *Wall P. D., Melzack R. (eds). Textbook of pain. 4* // London: Churchill Livingstone. 1999. P. 129–164.
215. *Burchiel K. J.* Spontaneous impulse generation in normal and denervated dorsal root ganglia: sensitivity to alpha-adrenergic stimulation and hypoxia // *Exp. Neurol*. 1984. Vol. 85. P.257–272.
216. *Michaelis M., Liu X.-G., Janig W.* Axotomized and intact muscle afferents but no skin afferents develop ongoing discharges of dorsal root ganglion origin after peripheral nerve lesion // *J. Neurosci*. 2000. Vol. 20. P.2742–2748.
217. *Amir R., Michaelis M., Devor M.* Burst discharge in primary sensory neurons: triggered by subthreshold oscillations, maintained by depolarizing afterpotentials // *J. Neuroscience*. 2002. Vol. 22. P. 1187–1198.
218. *Liu C. N., Michaelis M., Amir R., Devor M.* Spinal nerve injury enhances subthreshold membrane potential oscillations in DRG neurons: relation to neuropathic pain // *J. Neurophysiology*. 2000. Vol. 84. P.205–215.
219. *Liu C. N., Wall P. D., Ben-Dor E., Michaelis M., Amir R., Devor M.* Tactile allodynia in the absence of C-fiber activation: altered firing properties of DRG neurons following spinal nerve injury // *Pain*. 2000. Vol. 85. P. 503–521.
220. *Lyu Y. S., Park S. K., Chung K., Chung J. M.* Low dose of tetrodotoxin reduces neuropathic pain behaviors in an animal model // *Brain Res*. 2000. Vol. 871. P.98–103.
221. *Zhang J. M., Li H., Brull S. J.* Perfusion of the mechanically compressed lumbar ganglion with lidocaine reduces mechanical hyperalgesia and allodynia in the rat // *J. Neurophysiology*. 2000. Vol. 84. P.798–805.

222. *Diss J. K., Fraser S., Diamoz M. B.* Voltage-gated Na channels: multiplicity of expression, plasticity, functional implications and pathophysiological aspects // *Eur. Biophys. J.* 2004. Vol. 33. P. 180–193.
223. *Devor M.* Ectopic discharge in A-beta afferents as a source of neuropathic pain // *Exp. Brain Res.* 2009. Vol. 196. P. 115–128.
224. *Lisman J.* Bursts as a unit of neural information: making unreliable synapses reliable // *Trends in Neuroscience.* 1997. Vol. 20. P. 38–43.
225. *Izhikevich E. M., Desai N. S., Walcott E. C., Hoppensteadt C.* Bursts as a unit of neural information: selective communication via resonance // *Trends in Neuroscience.* 2003. Vol. 26. P. 161–167.
226. *Kepes A., Lisman J.* How to read a burst duration code // *Neurocomputing.* 2004. Vol. 58. P. 1–6.
227. *Sheman S. M.* Tonic and burst firing: dual modes of thalamocortical relay // *Trends in Neuroscience.* 2001. Vol. 24. P. 122–126.
228. *Ermentrout G. B.* Neural Oscillators and Dynamical Systems Models // *Encyclopedia of Neuroscience.* 2009. P. 179–187.
229. *Gettings P. A.* Comparative analysis of invertebrate central pattern generators / *Cohen A. H., Rossignol S., Grillner S. (eds).* Neural control of rhythmic movements // *New York: Wiley,* 1988. P. 86–97.
230. *Stojilkovic S. S., Zemkova H., van Goor F.* Biophysical basis of pituitary cell type-specific Ca^{2+} -signaling-secretion coupling // *Trends Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 16. P. 152–159.
231. *Quiton R. L., Masri R., Thompson S. M. et al.* Abnormal activity of primary somatosensory cortex in central pain syndrome // *J. Neurophysiology.* 2010. Vol. 104. P. 1717–1725.
232. *Xie W., Strong J. A., Kim D. et al.* Bursting activity in myelinated sensory neurons plays a key role in pain behavior induced by localized inflammation of the rat sensory ganglion // *J. Neuroscience.* 2012. Vol. 206. P. 212–223.
233. *Nordin M., Nystrom B., Wallin U. et al.* Ectopic sensory discharges and paresthesiae in patients with disorders of peripheral nerves, dorsal roots and dorsal columns // *Pain.* 1984. Vol. 20. P. 231–245.
234. *Kuslich S., Ulstro C., Midall C.* The tissue origin of low back pain and sciatica // *Orthop. Clin. North Am.* 1991. Vol. 22. P. 181–187.
235. *Kajander K. C., Wakisaka S., Bennett G. J.* Spontaneous discharge originates in the dorsal root ganglia at the onset of a painful peripheral neuropathy in the rat // *Neurosci. Lett.* 1992. Vol. 138. P. 225–228.
236. *Sheen K., Chung J. M.* Signs of neuropathic pain depend on signals from injured nerve fibers in a rat model // *Brain Res.* 1993. Vol. 610. P. 62–66.
237. *Na H. S., Ko K. H., Back S. K. et al.* Role of signals from dorsal root ganglion in neuropathic pain in a rat model // *Neurosci. Lett.* 1995. Vol. 288. P. 147–150.

238. *Blenk K., Habler H., Janig W.* Neomycin and gadolinium applied to an LP spinal nerve lesion prevent mechanical allodynia — like behaviour in rat // *Pain*. 1997. Vol. 7. P. 155–165.
239. *Amir R., Michaelis M., Devor M.* Membrane potential oscillations in dorsal root ganglion neurons: role in normal electrogenesis and in neuropathic pain // *J. Neurosci*. 1999. Vol. 19. P. 8589–8596.
240. *Xie W.R., Deng H., Li H.* et al. Robust increase of cutaneous sensitivity, cytokine production and sympathetic sprouting in rats with localized inflammatory irritation of the spinal ganglia // *Neuroscience*. 2006. Vol. 142. P. 809–822.
241. *Bedi S.S., Yang Q., Crook R.J.* et al. Chronic spontaneous activity generated in the somata of primary nociceptors is associated with pain-related behavior after spinal cord injury // *J. Neuroscience*. 2010. Vol. 30. P. 14870–14882.
242. *Berger J.V., Knaepen L., Janssen S.P.* et al. Cellular and molecular insights into neuropathy — induced pain hypersensitivity for mechanism-based treatment approaches // *Brain Res. Rev*. 2011. Vol. 67. P. 282–310.
243. *Urbani A., Belluzzi O.* Riluzole inhibits the persistent sodium current in mammalian CNS neurons // *Eur. J. Neurosci*. 2000. Vol. 12. P. 3567–3574.
244. *Wu N., Enomoto A., Tanaka S.* et al. Persistent sodium currents in mesencephalic V neurons participate in burst generation and control of membrane excitability // *J. Neurophysiology*. 2005. Vol. 93. P. 2710–2722.
245. *Devor M., Wall P.D., Catalan N.* Systemic lidocaine silences ectopic neuroma and DRG discharge without blocking nerve conduction // *Pain*. 1992. Vol. 48. P. 261–268.
246. *Dong H., Fan Y.H., Wang Y.Y.* et al. Lidocaine suppresses subthreshold oscillations by inhibiting persistent Na current in injured dorsal root ganglion neurons // *Physiol. Rev*. 2008. Vol. 57. P. 639–645.
247. *Izhikevich E.M.* Dynamical systems in neuroscience: the geometry of excitability and bursting. Cambridge: The MIT Press, 2007. 522 p.
248. *Carifoli E.* Intracellular calcium homeostasis // *Annual Review Biochim*. 1987. Vol. 56. P. 395–433.
249. *Canavier C.C., Clark J.W., Byrne J.H.* Simulation of the bursting activity of neuron R15 in Aplysia: role of ionic currents, calcium balance, and modulatory transmitters // *J. Neurophysiology*. 1991. Vol. 66. P. 2107–2124.
250. *Pozzan T., Rizzuto R., Volpe P., Meldolesi J.* Molecular and cellular physiology of intracellular calcium stores // *Physiol. Review*. 1994. Vol. 74. P. 595–636.
251. *Berridge M.J.* Elementary and global aspects of calcium signaling // *J. Physiology*. 1997. Vol. 499. P. 291–306.
252. *Bedrov Y.A., Dick O.E., Nozdrachev A.D.* How is bursting mode maintained under the action of exo- and endogenous factors? // *Biological Cyber*. 2001. Vol. 85. P. 231–239.
253. *Chay T.R., Rinzel J.* Bursting, beating and chaos in an excitable membrane model // *Biophys. J*. 1985. Vol. 47. P. 357–366.

254. *Bradd J., Dubin J., Due B., Miselis R. R., Montor S., Rogers W. T., Spyer K. M., Schwaber J. S.* Mapping of carotid sinus inputs and vagal cardiac outputs in the rat // *Soc. Neurosci. Abstr.* 1989. Vol. 15. P.593–594.
255. *Guckenheimer J., Guevon S., Harris-Warrick R. M.* Mapping the dynamics of a bursting neuron // *Phil. Trans. R. Soc. London B.* 1993. Vol. 341. P.345–359.
256. *Dick O. E., Braun C., Flockerzi D., Bedrov Y. A., Akoev G. N., Kniffki K. D.* On the structure of the bursting region for a neuronal model // *J. Bifurcation and Chaos.* 1998. Vol. 8. P.377–380.
257. *Huguenard J. R., McCormick D. A.* Simulation of the currents involved in rhythmic oscillations in thalamic relay neurons // *J. Neurophysiology.* 1992. Vol. 68. P.1373–1383.
258. *Destexhe A., Contreras D., Sejnowski T. J., Steriade M.* A model of spindle rhythmicity in the isolated thalamic reticular nucleus // *J. Neurophysiology.* 1994. Vol. 72. P.803–818.
259. *Cummins T. R., Dib-Hajj S. D., Waxman S. G.* Electrophysiological properties of mutant Nav1.7 sodium channels in a painful inherited neuropathy // *J. Neurosci.* 2004. Vol. 24. P.8232–8236.
260. *Herzog R. I., Cummins T. R., Ghassemi F. et al.* Distinct repriming and closed-state inactivation kinetics of Nav1.6 and Nav1.7 sodium channels in mouse spinal sensory neurons // *J. Physiol.* 2003. Vol. 551. P.741–750.
261. *Lossin C., Rhodes T. H., Desai R. R., Vanoye C. G., Wang D., Carniciu S., Devinsky O.* Epilepsy-associated dysfunction in the voltage-gated neuronal sodium channel SCN1A // *J. Neurosci.* 2003. Vol. 23. P.11289–11295.
262. *Mantegazza M., Yu F. H., Powell A. J., Clare J. J., Catterall W. A., Scheuer T.* Molecular determinants for modulation of persistent sodium current by G-protein betagamma subunits // *J. Neurosci.* 2005. Vol. 25. P.3341–3349.
263. *Renganathan M., Cummins T. R., Hormuzdiar W. N., Waxman S. G.* Alpha-SNS produces the slow TTR-resistant sodium current in large cutaneous afferent DRG neurons // *J. Neurophysiology.* 2000. Vol. 84. P.710–718.
264. *Kerr N. C., Gao Z., Holmes F. E., Hobson S. A., Hancox J. C., Wynick D., James A. F.* The sodium channel Nav1.5a is the predominant isoform expressed in adult mouse dorsal root ganglia and exhibits distinct inactivation properties from the full-length Nav1.5 channel // *Mol. Cell Neurosci.* 2007. Vol. 35. P.283–291.
265. *Bevan S., Storey N.* Modulation of sodium channels in primary afferent neurons // *Novartis Found Symp.* 2002. Vol. 241. P.144–153.
266. *Xie W., Strong J. A., Ye L. et al.* Knockdown of sodium channel Nav1.6 blocks mechanical pain and abnormal bursting activity of afferent neurons in inflamed sensory ganglia // *Pain.* 2013. Vol. 154. P.1170–1180.
267. *Kostyuk E. P., Kostyuk P. G., Voitenko N. V.* Structural and functional characteristics of nociceptive pathways and their alterations // *Neurophysiol.* 2001. Vol. 33. P.303–313.
268. *Goldin E.* Evolution of voltage-gated Na channels // *J. Exper. Biol.* 2000. Vol. 205. P.575–584.

269. *Lai J., Porreca F., Hunter J.C. et al.* Voltage-gated sodium channels and hyperalgesia // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2004. Vol. 44. P. 371–397.
270. *Smith H.S., Sang C.N.* The evolving nature of neuropathic pain: Individualizing treatment // *Eur. J. Pain.* 2002. Vol. 6. P. 13–18.
271. *Waxman S.G.* The molecular pathophysiology of pain: abnormal expression of sodium channel genes and its contributions to hyperexcitability of primary sensory neurons // *Pain Aug. Suppl.* 1999. Vol. 6. P. 133–140.
272. *Waxman S.G., Cummins T.R., Dib-Hajj S.D. et al.* Voltage-gated sodium channels and the molecular pathogenesis of pain // *J. Rehabil. Res. Dev.* 2000. Vol. 37. P. 517–528.
273. *Ogata N., Ohishi Y.* The molecular diversity of structure and function of the voltage-gated Na channels // *Jpn. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 88. P. 365–377.
274. *Kovalsky Y., Amir R., Devor M.* Simulation in sensory neurons reveals a key role for delayed Na current in subthreshold oscillations and ectopic discharge: implications for neuropathic pain // *J. Neurophysiology.* 2009. Vol. 102. P. 1430–1442.
275. *Elliott A.A., Elliott J.R.* Characterization of TTX-sensitive and TTX-resistant sodium currents in small cells from adult rat dorsal root ganglia // *J. Physiol. (Lond.)* 1993. Vol. 463. P. 39–56.
276. *Hamill O.P., Marty A., Neher E.* Improved patch techniques for high resolution current recording from cell-free membrane patches // *Pflug. Arch.* 1981. Vol. 391. P. 85–100.
277. *Kostyuk P.G., Veselovsky N.S., Tsyndrenko A.Y.* Ionic currents in the somatic membrane of rat dorsal root ganglion neurons // *Neuroscience.* 1981. Vol. 6. P. 2423–2430.
278. *Линник Ю.В.* Метод наименьших квадратов и основы математико-статистической теории обработки наблюдений. М.: Физматлит, 1962. 333 с.
279. *Гилл Ф., Мюррей У., Райт М.* Практическая оптимизация. М.: Мир, 1985. 589 с.
280. *Дик О.Е., Шелых Т.Н., Плахова В.Б., Ноздрачев А.Д. и др.* Коленовая кислота снижает частоту повторных ответов мембраны ноцицептивного нейрона // *Доклады Академии наук.* 2015а. Т. 462. С. 1–3.
281. *Bedrov Y.A., Akoev G.N., Dick O.E.* Partition of the Hodgkin — Huxley type model parameter space into the regions of qualitatively different solutions // *Biological Cybernetics.* 1992. Vol. 66. P. 413–418.
282. *Dick O.E., Bedrov Y.A., Akoev G.N., Kniffki, K.-D.* An application of the bifurcation analysis for determining the conditions for the bursting emergence in the stomatogastric ganglion neuron model // *Proc. EUROSIM' 95 Congress, Austria, Vienna.* September, 1995. P. 45–49.
283. *Chizhov A.V.* Conductance-based refractory density model of primary visual cortex // *J. Comp. Neuroscience.* 2014. Vol. 36. P. 297–319.
284. *Ermentrout B.* Simulating, analyzing and animating dynamical to XPPAUT for researchers and students. Philadelphia: Society for industrial and applied mathematics, 2000. 290 p.

285. *Dhooge A., Govaerts W., Kuznetsov Y. A. et al.* MatCont and CL_Matcont Continuation toolboxes in MATLAB. Utrecht: Utrecht Univ., 2006. 101 p.
286. *Doedel E. J. and Oldeman B. E.* AUTO97: Continuation and bifurcation software for ordinary differential equations. Montreal: Concordia University, 2012. 158 p.
287. *Bedrov Y. A., Akoev G. N., Dick O. E.* Functional states of the neuronal membrane: mathematical modelling // Proc. first World Congress on Computational Medicine, Public Health, and Biotechnology, USA, July 1995. 1995. P. 78–93.
288. *Bedrov Y. A., Dick O. E., Nozdrachev A. D., Akoev G. N.* Method for constructing the boundary of the bursting oscillations region in the neuron model // Biological Cyber. 2000. Vol. 82. P. 493–497.
289. *Guckenheimer J., Harris–Warrick R. M., Peck J. et al.* Bifurcation, bursting and spike frequency adaptation // J. Comp. Neurosci. 1997. Vol. 4. P. 257–277.
290. *Rinzel J., Lee Y. S.* On Different Mechanisms for Membrane Potential Bursting // Othmer H. G. (ed.). Nonlinear Oscillations in Biology and Chemistry. Lecture Notes in Biomathematic. New York: Springer, 1986. Vol. 66. P. 19–33.
291. *Guckenheimer J. and Holmes D.* Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems, and Bifurcations of Vector Fields. New York: Springer, 1983. 462 p.
292. *Dick O. E., Krylov B. V.* Bifurcation analysis of nociceptive neurons // J. Chaotic Modeling and Simulation. 2013. Vol. 1. P. 147–154.
293. *Dick O. E.* Bifurcation analysis of regulation of bursting discharge in DRG neurons // J. Chaotic Modeling and Simulation. 2017. Vol. 2. P. 181–191.
294. *Дик О. Е., Крылов Б. В., Ноздрачев А. Д.* Возможный механизм подавления пачечной активности в ноцицептивных нейронах // Доклады Академии наук. 2017. Т. 473. С. 1–4.
295. *Дик О. Е.* Бифуркационный анализ регуляции активности ноцицептивных нейронов // Журнал технической физики. 2017. Т. 87. С. 1742–1747.
296. *Дик О. Е.* О возможности модуляции ноцицептивных сигналов // XIX Международная научно-техническая конференция «Нейроинформатика-2017» (2–6 октября 2017 г., Москва, НИЯУ МИФИ): сб. научных трудов. В 3 ч. Ч. 2. М.: НИЯУ МИФИ, 2017. С. 158–169.
297. *Baer S. M., Erneux T., Rinzel J.* The slow passage through a Hopf bifurcation: delay, memory effects and resonance // SIAM J. Appl. Math. 1989. Vol. 49. P. 55–71.
298. *Holden L., Erneux T.* Slow passage through a Hopf bifurcation: from oscillatory to steady state solutions // SIAM J. Appl. Math. 1993. V. 53. P. 1045–1058.
299. *Neishtadt A. I., Simo C., Treschev D. V.* On stability loss delay for a periodic trajectory // Prog. Nonlin. 1996. Vol. 19. P. 253–278.
300. *Коломиец М., Шильников А.* Методы качественной теории для модели Хиндмарш — Роуз // Нелинейная динамика. 2010. Т. 6. С. 23–52.
301. *Izhikevich E. M.* Neural excitability, spiking and bursting // J. Bifur. and Chaos. 2000. Vol. 10. P. 1171–1266.

302. Amir R., Liu C.-N., Kocsis J.D., Devor M. Oscillatory mechanism in primary sensory neurones // *Brain*. 2002. Vol. 125. P.421–435.
303. Kovalsky Y., Amir R., Devor M. Subthreshold oscillations facilitate neuropathic spike discharge by overcoming membrane accommodation // *Exp. Neurol*. 2008. Vol.210. P.194–206.
304. Yang R.H., Wang W.T., Chen J.Y., Xie R.G., Hu S.J. Gabapentin selectively reduces persistent sodium current in injured type-A dorsal root ganglion neurons // *Pain*. 2009. Vol.143. P.48–55.
305. Лопатина Е.В., Поляков Ю.И. Синтетический анальгетик Аноцептин: результаты доклинических и клинических исследований // *Эфферентная Терапия*. 2011. Т.17. С.79–81.
306. Krylov B. V., Rogachevskii I. V., Shelykh T.N., Plakhova V.B. New non-opioid analgesics: understanding molecular mechanisms on the basis of patch-clamp and quantum-chemical studies // *Sharjah: Bentham sci. publ.*, 2017. 203 p. (Frontiers in pain sci. Vol. 1).
307. Дик О.Е., Шелых Т.Н., Плахова В.Б., Ноздрачев А.Д. и др. Применение бифуркационного анализа для определения механизма кодирования ноцицептивных сигналов // *Журнал технической физики*. 2015б. Т.85. С.131–134.
308. Reboreda A., Sanchez E., Romero M. et al. Intrinsic spontaneous activity and subthreshold oscillations in neurones of the rat dorsal in culture // *J. Physiol*. 2003. Vol.551. P.191–205.
309. Galer B.S., Twilling L.L., Harle J. et al. Lack of efficacy of riluzole in the treatment of peripheral neuropathic painconditions // *Neurology*. 2000. Vol. 55. P.971–975.
310. Plakhova V.B., Rogachevsky I. V., Lopatine E. V. et al. A novel mechanism of modulation of slow sodium channels: from ligand-receptor interaction to design of an analgesic medicine // *Act. Nerv. Super Rediviva*. 2014. Vol.56. P.55–64.
311. Hu S.J., Xing J.L. An experimental model for chronic compression of dorsal root ganglion produced by intervertebral foramen stenosis in the rat // *Pain*. 1998. Vol.77. P.15–23.
312. Song X.J., Hu S.J., Greenquist K. W. et al. Mechanical and thermal hyperalgesia and ectopic neuronal discharge after chronic compression of dorsal root ganglion // *J. Neurophysiology*. 1999. Vol. 82. P.3347–3358.
313. Liu C.-N., Devor M., Waxman S.G., Kocsis J.D. Subthreshold oscillations induced by spinal nerve injury in dissociated muscle and cutaneous afferents of mouse DRG // *J. Neurophysiology*. 2002. Vol.87. P.2009–2017.
314. Devor M. Potassium channels moderate ectopic excitability of nerve-end neuromas in rats // *Neurosci. Lett*. 1983. Vol.40. P.181–186.
315. Kocsis J.D., Bowe C.M., Waxman S. G. Different effects of 4-aminopyridine on sensory and motor fibers: pathogenesis of paresthesias // *Neurology*. 1986. Vol. 36. P.117–120.
316. Chabal C., Jacobson L., Burchiel K. Pain responses to perineuronal injection of normal saline, gallamine, and lidocaine in humans // *Pain*. 1989. Vol. 36. P.321–325.

317. *Lees G.* The effects of anticonvulsants on 4-aminopyridine-induced bursting: *in vitro* studies on rat peripheral nerve and dorsal roots // *Br. J. Pharmacol.* 1996. Vol. 117. P. 573–579.
318. *Amir R., Liu C. N., Kocsis J. D.* et al. Oscillatory mechanism in primary sensory neurons // *Brain.* 2002. Vol. 125. P. 421– 435.
319. *Amir R., Kocsis J. D., Devor M.* Multiple interacting sites of ectopic spike electrogenesis in primary sensory neurons // *J. Neurosci.* 2005. Vol. 25. P. 2576–2585.
320. *Ishikawa K., Tanaka M., Black J., Waxman S.* Changes in expression of voltage-gated potassium channels in dorsal root ganglion neurons following axotomy // *Muscle Nerve.* 1999. Vol. 22. P. 502–507.
321. *Everill B., Kocsis J. D.* Reduction in potassium currents in identified cutaneous afferent dorsal root ganglion neurons after axotomy // *J. Neurophysiology.* 1999. Vol. 82. P. 700–708.
322. *Desroches M., Burke J., Kaper T. J., Kramer M. A.* Canards of mixed type in a neural burster // *Phys. Rev. E.* 2012. Vol. 85. P. 0219201–0219206.
323. *Burke J., Desroches M., Barry A. M., Kaper T. J., Kramer M. A.* A showcase of torus canards in neuronal bursters // *The Journal of Mathematical Neuroscience.* 2012. Vol. 2. P. 1–30.
324. *Kramer M. A., Traub R. D., Kopell N. J.* New dynamics in cerebellar Purkinje cells: torus canards // *Phys. Rev. Lett.* 2008. Vol. 101. P. 0681031–0681034.

Научное издание

ДИК Ольга Евгеньевна, НОЗДРАЧЕВ Александр Данилович

МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЯ ДИНАМИЧЕСКОЙ СЛОЖНОСТИ
ПАТТЕРНОВ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СИГНАЛОВ

Редактор *Л. Ю. Киреева*

Корректор *А. С. Яшина*

Компьютерная верстка *Ю. Ю. Тауриной*

Обложка *А. В. Самойловой*

Подписано в печать 13.08.2019. Формат 70×100 ¹/₁₆.

Усл. печ. л. 16,25. Плановый тираж 500 экз. (1-й завод — 100 экз.). Заказ № .

Издательство Санкт-Петербургского университета.

199004, С.-Петербург, В.О., 6-я линия, 11.

Тел./факс +7(812)328-44-22

publishing@spbu.ru



publishing.spbu.ru

Типография Издательства СПбГУ. 199034, С.-Петербург, Менделеевская линия, д. 5.

Книги и журналы СПбГУ можно приобрести
по издательской цене

в интернет-магазине: **publishing.spbu.ru**

и

в сети магазинов **«Дом университетской книги»**, Санкт-Петербург:

Менделеевская линия, д. 5

6-я линия, д. 15

Университетская наб., д. 11

Наб. Макарова, д. 6

Таврическая ул., д. 21

Петергоф, ул. Ульяновская, д. 3

Петергоф, кампус «Михайловская дача»,

Санкт-Петербургское шоссе, д. 109.

Справки: +7(812)328-44-22, publishing.spbu.ru

Книги СПбГУ продаются в центральных книжных магазинах РФ,
интернет-магазинах **amazon.com, ozon.ru, bookvoed.ru,**

biblio-globus.ru, books.ru, URSS.ru

В электронном формате: **litres.ru**